Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKENSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

85. BAND, 3. HEFT
MIT 31 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 5. APRIL 1961)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Z. Kinderheilk.

Preis DM 24,80

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber 01-83319

85. Band

Inhaltsverzeichnis

3. Heft

Seite

Koch, Fr., H. E. Schultze u. G. Schwick, Über angeborene Defekte humoraler und cellulärer Abwehr. Antikörpermangelsyndrom-Plasmocytopenie, Lymphocytopenie, Neutrocytopenie 227

Graser, F., Zur Windkesselelastizität im frühen Kindesalter. Mit 6 Textabbildungen 255

Liebscher, S., Sind die im Darm des mit Muttermilch ernährten Säuglings vorherrschenden Bifidusbakterien als nützliche Vitaminlieferanten für den Säuglingsorganismus anzusehen? Mit 3 Textabbildungen 265

Huth, E., u. H. Brüster, Zum elektronenmikroskopischen Bild des eosinophilen Granulocyten. Mit 5 Textabbildungen 277

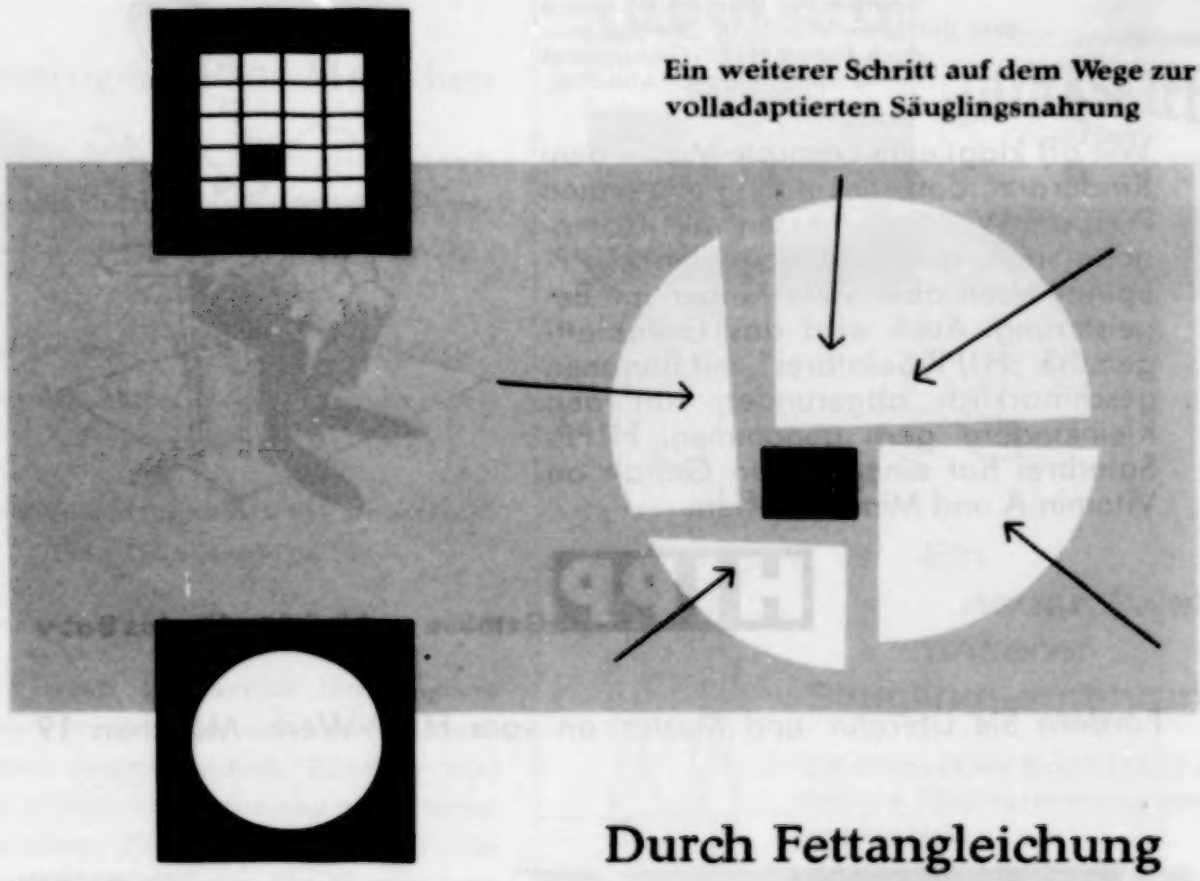
Liersch, E., u. O. Hövels, Progressive Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen. Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der carpotarsalen Osteodystrophien. Mit 9 Textabbildungen 286

Knorr, D., u. I. E. Wehrheim, Über das Verhalten der elektrophoretischen Serum-Lipoproteidfraktionen bei Hepatitis epidemica im Kindesalter. Mit 4 Textabbildungen 308

Rutenfranz, J., Th. Hellbrügge u. E. Keilhacker, Über das Verhalten des Blutdruckes von Kindern und Jugendlichen bei körperlicher Aktivität und in Ruhe. I. Mitteilung: Veränderungen des Blutdruckes bei körperlicher Arbeit. Mit 4 Textabbildungen 317

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Ein weiterer Schritt auf dem Wege zur volladaptierten Säuglingsnahrung



Durch Fettangleichung

bessere Anpassung an die Muttermilch

Während der ersten vier Lebensmonate kann das Frühgeborene nur bis zu 60% und der reife Säugling bis zu 80% des angebotenen Kuhmilchfettes ausnutzen. Das Fett der Frauenmilch wird dagegen schon in der ersten Lebenswoche bis zu 98% ausgewertet. Um zu einer adäquaten Fettretention zu kommen, wird bei der HUMANA-Herstellung der Fettkörper aus vier verschiedenen naturbelassenen Pflanzenölen, reich an ungesättigten Fettsäuren, und einem Teil Süßrahm geformt.
Dieses HUMANA-Fett wird vom Säugling des ersten Trimenons besser resorbiert und ausgenutzt als Kuhmilchfett. Klinisch wird die Fettadaptation durch Verbesserung von Stuhl und Gewichtsansatz meßbar.

Humana

Der Muttermilch getreulich nachgebildet

	Kuhmilch	Frauenmilch	HUMANA
ungesättigte Fettsäuren	40 %	52 %	52 %
gesättigte Fettsäuren	60 %	48 %	48 %
Jodzahl	38	58	58

Die hier angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte dar.

So manches Kind spuckt rabiat
quer durch die Wohnung den Spinat –
doch feinen HIPP-Gemüsebrei
nimmt jedes Baby einwandfrei.

Wie oft klagt eine besorgte Mutter dem Kinderarzt, daß ihr Liebling um keinen Preis der Welt Spinat essen will! Homogenisierten, mild schmeckenden HIPP-Spinat essen aber viele Kinder mit Begeisterung. Auch wird das Grünblattgemüse „HIPP-Salatbrei", mit Bananen geschmacklich abgerundet, von den Kleinkindern gern genommen. HIPP-Salatbrei hat einen hohen Gehalt an Vitamin A und Mineralstoffen.

HIPP Gemüse und Früchte für das Baby

Fordern Sie Literatur und Muster an vom HIPP-Werk. München 19

Oestrogene beim Menschen

Von Dozent Dr. med. EGON DICZFALUSY, Leiter des Hormonlaboratoriums der Frauenklinik am Karolinischen Krankenhaus Stockholm,

und Dr. med. CHRISTIAN LAURITZEN, Wissenschaftlicher Assistent der Universitäts-Frauenklinik Kiel

Mit 86 Abbildungen. XII, 634 Seiten Gr.-8°. 1961. Ganzleinen DM 148,—

ZUR INFORMATION

Zum ersten Mal werden hier sämtliche Oestrogenwirkungen beim Menschen systematisch zusammengefaßt. Erstmalig wird eine vollständige Darstellung von Chemie, Biochemie, Physiologie und Klinik der Oestrogene mit Angabe aller Hormonwerte bei normalen und pathologischen Zuständen gegeben und mit einer großen Menge methodischer Einzelheiten in einem Bande vereinigt. In Verbindung mit den fast 3000 Literaturstellen findet der Leser alle heute verfügbare Information. Zu den zahlreichen offenen Problemen des Oestrogengebiets wird sehr kritisch Stellung genommen. Darüber hinaus werden diejenigen Fragestellungen aufgezeigt, an denen die künftigen Untersuchungen absetzen müssen. Das Buch wird für jeden endokrinologisch Interessierten ganz unentbehrlich sein. Es ist nicht zu bezweifeln, daß die Oestrogenforschung durch dieses Werk neue starke Impulse erhalten wird.

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Ein neuer Zweig unserer Säuglingsernährung

Zur Glücksklee Milch (7,5%) als bewährte Säuglingsernährung kommt jetzt neu hinzu

Glücksklee fürs Baby

6 feine tellerfertige Obst- und Gemüsegerichte für Babys schon ab 6 Wochen

* Nur mit ausgesuchten Obst- und Gemüsesorten hergestellt.
* 2 erlesene Fleischgerichte für Babys schon ab 6 Monaten!
* Aufs feinste homogenisiert – außergewöhnlich gut bekömmlich.
* 6 Sorten – jeweils dem Säuglingsalter entsprechend zusammengestellt.

Karottensaft	Spinatbrei
Früchtebrei	Karotten mit Leber
Karottenbrei	Reis mit Kalbfleisch

KLINISCH ERPROBT · IN DER PRAXIS BEWÄHRT

* Viel schnellere Gewöhnung an die Erwachsenenkost durch die neue abwechslungsreiche Babynahrung.

Gern senden wir Ihnen Literatur über die Anwendung von Glücksklee Milch und „Glücksklee fürs Baby".

GLÜCKSKLEE HAMBURG Wissenschaftliche Abteilung

MH 52 Chronische rheumatische Polyarthritis (Latex-Agglutinationstest positiv)

Streptolysin-O-Reagens
Behringwerke
zur Bestimmung des
Anti-Streptolysin-Titers.

Latex-RF-Reagens
Behringwerke
zum Nachweis
des Rheuma-Faktors.

Latex-CRP-Reagens
Behringwerke
zur Testung von
C-reaktivem Protein.

HOECHST

FARBWERKE
HOECHST AG.
vormals Meister Lucius & Brüning
Frankfurt (M)-Hoechst
Abt. »Behring-Präparate«

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 227—254 (1961)

Aus der Kinderklinik der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Prof. Dr. F. H. Dost) und den Behring-Werken, Marburg

Über angeborene Defekte humoraler und cellulärer Abwehr*

Antikörpermangelsyndrom-Plasmocytopenie, Lymphocytopenie, Neutrocytopenie

Von

Fr. Koch, H. E. Schultze und G. Schwick

(Eingegangen am 13. Dezember 1960)

Die These Metschnikoffs von der cellulären Abwehr (1882) wurde schon bald durch die der humoralen Abwehr verdrängt. Der Grund hierfür mögen die außerordentlichen Erfolge der Immunologie und Serologie sein, die durch die Untersuchungen E. v. Behrings u. a. seit 1890 einen so außerordentlichen Aufschwung genommen haben. Erst im letzten Jahrzehnt scheint sich neuerlich eine Änderung anzubahnen, die wieder den neutrophilen Leukocyten die zentrale Stellung bei der Abwehr von Schädigungen des Organismus zuweist, dabei aber gleichzeitig über das Sondergebiet der Immunhämatologie die Brücke zu serologischen, somit also humoralen Vorstellungen schlägt.

Auf Grund einiger einschlägiger Beobachtungen soll auf diese Probleme etwas näher eingegangen werden.

1. Familie Klö. Kl., Th., geb. 4. 3. 1955; Kr.-G. 3 H 1196—99.

Einzelheiten über die Anamnese und Befund sind aus unserer ersten Publikation[1] zu ersehen. Es handelte sich um eine Agammaglobulinämie mit Lymphopenie bei postmeningitischem subduralen Erguß und chronischer Enterocolitis. Einen Überblick der Blutbilder bzw. der Elektrophoresen gibt die Tabelle 1.

2. Von dem *Bruder* des obigen Patienten, dem am 3. 7. 1957 geborenen *J. Kl.*, konnten wir durch die freundliche Vermittlung der Hausärztin, Frau Dr. Matzke, wiederholt Serum untersuchen.

Wesentlich ist, daß der Vater beider Kinder nicht derselbe ist, was im Hinblick auf die geschlechtsgebundene recessive Vererbung des Antikörpermangelsyndroms von Bedeutung ist. — Der Junge selbst hat außer einem Keuchhusten im 2. Lebensjahr keine schweren Erkrankungen durchgemacht. Die serologischen Untersuchungen gehen aus der Tabelle 2 hervor.

Zusammenfassend handelt es sich um 2 Brüder differenter Väter mit idiopathischem Antikörpermangelsyndrom. Während der ältere mit typischer Anamnese und Agammaglobulinämie und Lymphocytophthise im Alter von 9 Monaten starb, erkrankte der jüngere nicht ernstlich während der ersten 3 Lebensjahre.

* Erweitert nach einem Referat auf der Tagung der Südwestdeutschen Kinderärzte, Saarbrücken, 11. und 12. Juni 1960.

[1] Mschr. Kinderheilk. **105**, 211 (1957).

Die Verlaufskontrolle zeigt, daß bei diesem Jungen ein transitorisches Antikörpermangelsyndrom vorliegt mit einer Hypogammaglobulinämie und einer verzögerten Reifung speziell der β_2A- und β_2M-Globuline. Letztere konnten erst nach

Tabelle 1. *Kl., Th., geb. 4. 3. 1955*

	9. 12. 1955	14. 12. 1955	24. 12. 1955	Altersentspr. Schwankung Mittelwert
Leukocyten	21500	21000	25900	6000—17500 12200
Baso.				50
Eo.	215*			300
Myel.				
Jug.				400
Stabk.	430	420	2072	
Segm.	10750	17010	20720	3300
Lymph.	10105	3570	3108	7600
Mono.				580

	Gesamteiweiß	Papierelektrophorese				
		Alb.	α_1	α_2	β	γ
10. 2. 1955	4,0 g-%	54,9	12,6	20,6	11,9	∅
13. 12. 1955	3,0 g-%	57,5	11,0	18,8	12,7	∅
19. 12. 1955	5,8 g-%	56,8	12,1	12,6	9,5	∅
200 ml Bluttransf. 5 ml Gamma-Globulin						
20. 12. 1955	4,9 g-%	56,1	10,7	20,8	7,9	4,5
200 ml Bluttransf. * 10 ml Gamma-Globulin						
24. 12. 1955	5,8 g-%	54,7	11,4	20,4	8,4	5,1

*Blutbefunde in dieser und den folgenden Tabellen beziehen sich stets auf absolute Zahlen pro mm³ (=μl).

3 Jahren festgestellt werden. Die üblichen Antikörper-Isoagglutinine bzw. Antistreptolysine waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachweisbar. Das Blutbild war — allerdings bei nur wenigen Kontrollen — bisher unauffällig. Die Befunde von Mutter und Schwester entsprechen der Norm.

3. Kr. Ch., geb. 25. 12. 1957; Kr.-G. 348/58.

Familiengeschichte: Beide Eltern sind gesund. Ein Vetter der Mutter leidet an einem Faktor VII- und Faktor VIII-Mangel (sporadischer Fall nach eigenen Untersuchungen).

4. Ein 7jähriger Bruder der Patientin lebt und ist gesund; ein 2. Bruder erkrankte unter den gleichen Umständen wie Patient und starb im Alter von

Tabelle 2. *Kl., J., geb. 3. 5. 1957*

	Gesamteiweiß	Papierelektrophorese	Immunelektrophorese	Antikörper
12. 12. 1957			Erhöhung der β- und α_2-Globuline Verminderung der γ-Globuline	
23. 12. 1957			Erhöhung der β- und α_2-Globuline Verminderung der γ-Globuline	
10. 7. 1958	7,5 g-%	Alb. 61,9% α_1 4,4% α_2 14,2% β 11,8% γ 7,7%	Die früher ermittelte β-Vermehrung war nicht mehr nachweisbar. β_{2A} und β_{2M} fehlen; γ 4,8%	
Pertussis				
27. 10. 1958	7,2 g-%	Alb. 60,6% α_1 5,0% α_2 12,4% β 11,2% γ 10,8%	β_{2A} und β_{2M} fehlen γ 6,5%	Blutgruppe 0 Rh Isoagglutinine ∅ Pertussis-Antikörper in einer Serumverdünnung 1:20 nicht nachweisbar
3. 6. 1960	7,0 g-%	Alb. 61,4% α_1 5,9% α_2 11,5 % β 10,9% γ 10,3%	β_{2A} und β_{2M} sind jetzt nachweisbar; γ 14%	Isoagglutinine ∅ Antistreptolysin 40 E

10 Wochen an Pneumonie mit Empyem. Aus der uns freundlich überlassenen Krankengeschichte (Frau Dr. Lange, Siegen) geht hervor, daß bei dem Kinde seinerzeit eine absolute Lymphopenie zwischen 500 und 1200/cm³ bestand. Eine Immunelektrophorese war seinerzeit nicht möglich.

Eigene Anamnese: Normale Geburt und Entwicklung. Mit 3 Wochen erste Erkrankung; kam wegen Pyodermien in ein auswärtiges Krankenhaus. Unter Behandlung mit Penicillin Heilung. 4 Wochen später war wegen spastischer Bronchitis

Tabelle 3. *Kr., Chr., geb. 25. 12. 1957*

	7. 3. 1958	29. 5. 1958	27. 5. 1958	9. 6. 1958	11. 6. 1958	23. 6. 1958	10. 7. 1958	22. 7. 1958	27. 7. 1958 Altersentspr. Schwankung Mittelwert
Leukocyten	8400	9600	11600	7900	7200	10700	21000	36000	6000—17500 11900
Baso.		96						360	50
Eo.	84								300
Myel.					72				
Jug.		384			144	214	360	360	450
Stabk.	1176	480	232	1185	1008	963	3410	14760	
Segm.	4620	4608	7540	3476	3816	5671	14600	17280	3300
Lymph.	2520	4032	3826	3081	1800	3424	1920	2160	7300
Mono.				158	360	428	710	1080	580
	Phlegmone		Pneumonie						

erneut klinische Behandlung notwendig. Unter Spasmolyticis mit Antibioticis nur vorübergehende Besserung. Wegen Entwicklung einer rechtsseitigen Pneumonie mit hyperpyretischer Temperatur nach erfolgloser Behandlung mit Penicillin, Achromycin, Leukomycin und Bluttransfusion erfolgte Verlegung zu uns[1].

Bei der Aufnahme des schwerkranken Kindes am 9. 6. 1958 fanden wir auf der Haut zahlreiche Narben einer abgeheilten Pyodermie neben einigen roseolenartigen Efflorescenzen. Über beiden Lungen war eine Pneumonie festzustellen, die im Verlauf in einen großen Absceß überging. Wiederholt kam es zu Erbrechen eitriger Massen, in der Kultur konnten Pyoceaneus, Coli und Enterokokken nachgewiesen werden. Daneben bestand eine schwere Enterocolitis, die ebenso wie der Lungenabsceß jeder Behandlung widerstand. Trotz getesteter Empfindlichkeit der Erreger gegenüber Reverin und Supronal und insgesamt 4 Bluttransfusionen kam das Kind nach 6 Wochen Behandlung unter Kreislaufversagen ad exitum. Die hämatologisch-serologischen Befunde sind aus den Tabellen 3 und 4 zu ersehen.

Obduktionsbefund. Abscedierende Pneumonie und fast völlige Einschmelzung des rechten Lungenlappens. — Schleimig-eitriger Inhalt in der Trachea und dem Bronchialbaum beider Lungen. — Umschriebene Atelektasen der linken Lunge. Lobuläre Pneumonie des linken Lungenunterlappens. — Rechtsseitige flächenhafte Pleuraverwachsungen. Beidseitige katarrhalisch-eitrige Otitis media. — Multiple Geschwüre in der Schleimhaut des unteren Ileums, des Coecums und Colon ascedens. — Pyodermie der Haut des Halses. — Atrophie sämtlicher lymphoreticulärer Organe, der

[1] Wir danken Frau Dr. Spira für die Überlassung der Befunde.

Peyerschen Plaques, der Lymphknoten und des Thymus. — Albuminurie der Nieren.

Zusammenfassung: Abscedierte Pneumonie des rechten Lungenunterlappens mit fast vollständiger Einschmelzung. Lobuläre Pneumonie des linken Unterlappens. Pyodermie. Hochgradige Atrophie der lymphoreticulären Organe.

Zusammenfassung: Wenn auch die Diagnose eines Antikörpermangelsyndroms sehr nahe liegt, so kann diese zunächst nicht als absolut gesichert gelten. Der fehlende Nachweis der Isoagglutinine bzw. von Antikörpern gegen Pyoceaneus, Proteus und Coli könnte durch die eben erst sich entwickelnde Abwehr bei dem 7 Monate alten Kinde erklärt werden. Die Frage, ob es sich gleichzeitig auch um eine Agammaglobulinämie gehandelt hat, kann ebenso nicht eindeutig entschieden werden, da die diesbezüglichen Untersuchungen erst nach vorausgegangener Bluttransfusion bzw. Seruminfusion durchgeführt wurden. Sicher lag aber eine Hypoproteinämie und eine Hypogammaglobulinämie vor bzw. sub finem vitae eine Agammaglobulinämie. Auch das Fehlen der β_{2A}- und β_{2M}-Komponente in der Immunelektrophorese könnte noch altersbedingt sein. Gesichert scheint aber eine über die ganze Dauer der Beobachtung bestehende beträchtliche Lymphopenie. Im Zusammenhang mit der Tatsache, daß sowohl der

Tabelle 4. *Kr., Chr., geb. 25. 12. 1957*

		Gesamteiweiß	Papierelektrophorese Alb.	α_1	α_2	β	γ	Immunelektrophorese	Antikörper	
7. 6. 1958	Bluttransfusion 120 ml								Blutgruppe A_1 Rh	
11. 7.		4,0 g-%							Isoagglutine ∅	
11. 6. bis 13. 6.	je 150 ml-Serum Konserve								Anti-körper ∅ Proteus Pyoceaneus Coli	
24. 6.		5,2 g-%	58,9	7,8	15,6	12,8	6,9		Properdin 4,0 E	Norm 5—10 E
27. 6.		4,7 g-%	54,5	8,9	16,7	15,5	4,4			
27. 6.	Bluttransfusion								Komplement	
29. 6. bis	Bluttransfusion								C'1 = 750 E	1500—3500 E
21. 7.		4,1 g-%	57,4	12,7	17,3	12,4	—	1% γ-Globulin β_{2A} und β_{2M} fehlen	C'2 = 110 E	120—250 E
									C'3 = 100 E	180—350 E
									C'4 = 750 E	800—200 E

Tabelle 5

	Gesamteiweiß	Papierelektrophorese					Immunelektrophorese	Antikörper	Blutbild
		Alb.	α_1	α_2	β	γ			
Vater K. Kr. Oktober 1958	6,3 g-%	54,3	5,1	9,0	11,0	20,6	γ 18,3% β_{2A} und β_{2M} fehlen	Isoagglutinine ∅ Antistreptolysine 80 E	Normal insbesondere keine Lympho- oder Neutropenie
							β_{2A} und β_{2M} schwach nachweisbar	Blutgruppe A_1 Rh	
Juni 1960								Isoagglutinine ∅	Normal
Bruder Fr. Kr.	6,2 g-%	55,4	4,6	11,8	10,2	18,0	γ 13,8; β_{2A} und β_{2M} fehlen	Blutgruppe A_1 Rh, Isoagglutinine ∅ Antistreptolysine 160 E	Normal
							β_{2A} und β_{2M} schwach nachweisbar		
Juli 1960								Isoagglutinine ∅	Normal

Vater als auch der Bruder die Immunglobuline β_{2A} und β_{2M} zeitweise ganz vermissen, zeitweise nur schwach nachweisen lassen und beide keine natürlichen Antikörper-Isoagglutinine bei normalen γ-Globulinen und normalen Antistreptolysinen aufweisen (s. Tabelle 5), scheint uns obigen Befunden doch eine Bedeutung im Sinne eines Antikörpermangelsyndroms bzw. einer verzögerten Reifung der Abwehr zuzukommen. Dieser Mangel, zusammen mit der Lymphopenie, die bei Vater, Mutter und Bruder nicht besteht, wohl aber bei dem unter gleichen Umständen erkrankten und verstorbenen Bruder nachgewiesen wurde, erklärt die Abwehrschwäche und macht den Tod des Kindes trotz ausreichender antibiotischer Behandlung verständlich.

5. Familie Je.

Familiengeschichte. Beide Eltern sowie eine ältere Schwester sind gesund. Ein jüngerer Bruder zeigt eine gewisse Infektanfälligkeit, war aber bisher von ernsteren Erkrankungen verschont.

J. G., geb. 30. 10. 1952. Kr.-G. 1403/56.

a) Eigenanamnese. Normale, termingerechte Geburt. Da ein Stillen nicht möglich

war, erfolgte die Ernährung mit Aletemilch, doch war im Laufe der ersten Monate ein mehrfacher Wechsel notwendig, da das Kind immer wieder dünne, teils wäßrige, teils schleimige Stühle hatte. Aus diesem Grund war auch eine 2malige klinische Behandlung im 1. Lebensjahr erforderlich. Wiederholt wurde Fieber und eine Bronchitis festgestellt. Die 1. Pneumonie machte das Kind mit 11 Monaten durch. Im 2. Lebensjahr überstand es Masern sowie anschließend eine 2. Pneumonie. Immer wieder wurde eine rec. Entero-Colitis sowie Otitis media festgestellt. Im gleichen Jahr überstand der Junge eine Poliomyelitis, die ohne Hinterlassung von Lähmungen heilte. Im 3. Lebensjahr machte er eine Sepsis mit folgender Osteomyelitis durch, die eine mehrwöchige klinische Behandlung erforderte. — Nach der Entlassung wurde oft Fieber beobachtet, ohne erklärenden Organbefund, welches nach Penicillin schnell verschwand. Im 4. Lebensjahr trat erneut eine (3.) Pneumonie sowie eine Otitis und später Arthritis auf; Erkrankungen, die sämtlich im 5. Lebensjahr wieder beobachtet wurden. Bei einer klinischen Behandlung aus diesem Grunde wurde ein Antikörpermangelsyndrom — ebenso auch bei dem Bruder Kl. — festgestellt. Im 6. Lebensjahr machte der Junge eine 5. Pneumonie sowie eine eitrige Meningitis durch. Seitdem wurde eine Prophylaxe mit 0,5 ml Gamma-Globulin/kg alle 4 Wochen durchgeführt. Seit fast 2 Jahren ist der Junge ohne jede ernstere Erkrankung. Blutbild und serologische Befunde gehen aus den Tabellen 6 und 7 hervor.

Tabelle 6. *Je., G., geb. 30. 10. 1952*

	4. 2. 1956	5. 11. 1958	11. 11. 1958	25. 11. 1958	28. 11. 1958	9. 1. 1959	16. 1. 1959	20. 1. 1959	23. 1. 1959	27. 1. 1959	2. 8. 1960	Altersentspr. Schwankung Mittelwert
Leukocyten	11900	11800	5400	6800	6800	37200	4800	6000	6400	8400	11200	5000—14500 8500
Baso.												50
Eo.	119		108	78			240	240	128			230
Myel.						372						
Jug.	357					1488						250
Stabk.	1666	826	108	234	136	15624	48	120	64	84	112	
Segm.	4998	7788	3132	3666	2992	18600	2016	2100	2752	2016	4928	4000
Lympho.	3927	2832	1944	3432	3128	1116	2400	3120	3456	5796	5936	3500
Mono.	833	354	108	390	544	—	96	420		504	224	400
	Enterocolitis		Arthritis				eitrige Meningitis					

Tabelle 7. *Je., G., geb. 30. 10. 1952*

		Gesamt-eiweiß	Papierelektrophorese Alb.	α_1	α_2	β	γ	Immun-elektro-phorese	Antikörper
17. 11. 1958		6,3 g-%	51,2	11,4	21,8	14,5	1,1	γ 0,3%; β_{2A} und β_{2M} fehlen	Antistreptolysine 40 E Blutgruppe 0Rh Isoagglutinine ∅
9.—15. 1. 1959 insges. 40 ml Gamma-Globulin		6,1 g-%	62,1	9,1	11,8	10,8	5,8		Isoagglutinine ∅
15. u. 16. 1. je 10 ml Gamma-Globulin									
17. 1.	Eitrige Meningitis	6,2 g-%	60,7	7,1	11,8	12,3	8,1		
17. u. 18. 1. je 10 ml Gamma-Globulin									
19. 1.		6,5 g-%	58,6	14,6	10,7	10,7	5,4		
tägl. 10 ml Gamma-Globulin									
22. 1.		6,5 g-%	58,5	9,3	9,7	11,1	11,5		
tägl. 10 ml Gamma-Globulin									
26. 1.		6,4 g-%	59,7	8,0	9,2	9,9	13,2		
Seither alle 4 Wochen 0,5 ml/kg Gamma-Globulin (Behringwerke									
2. 7. 1960								γ 1,8% β_{2A} und β_{2M} fehlen	Antistreptolysin 40 E Isoagglutinine ∅

b) Je., Kl., geb. 29. 11. 1955.

Abgesehen von einer klinischen Beobachtung wegen Pharyngitis wurde der Junge nur wiederholt ambulant untersucht. Die Befunde gehen aus der Tabelle 8 hervor.

Zusammenfassung. a) Bei dem jetzt 8jährigen Jungen bestand seit Geburt eine Anfälligkeit gegen bakterielle Erreger, die sich primär in einer rezidivierenden Enterocolitis, in 5 Pneumonien, mehrfacher Otitis media,

Tabelle 8. *Je., Kl., geb. 29. 11. 1955*

	19. 11. 1958	3. 2. 1959	5. 1. 1959	17. 10. 1959	23. 10. 1959	30. 10. 1959	15. 2. 1960	4. 8. 1960	Altersbedingte Schwankungen Mittelwert
Leukocyten	8400	11600	12300	3500	8200	7400	11400	10400	5000—14600 8500
Baso.				35	82				50
Eo.	84	232	369	175	164	74	114	208	230
Myel.									
Jug.	168				82				250
Stabk.	252	348	492		324	74	342		
Segm.	2604	4756	5166	140	1958	2886	5814	5616	4000
Lympho.	4956	5684	5781	2800	5094	4292	4560	4056	3500
Mono.	336	580	492	350	492	74	570	520	400
	ohne pathologischen Befund			Pharyngitis			ohne pathologischen Befund		

	Gesamteiweiß	Papierelektrophorese Alb.	α_1	α_2	β	γ	Immunelektrophorese	Antikörper
3. 2. 1959		66,8	8,2	13,2	11,8	—	γ 0,06%	Antistreptolysin
16. 10. 1959							β_{2A} und	40 E
10,0 ml							β_{2M}	Blutgruppe 0 Rh
Gamma-Globulin							fehlen	Isoaglutinin ∅
17. 10. 1959								
10 ml								
Gamma-Globulin								
18. 10. 1959	5,0 g-%	55,2	9,4	19,6	10,3	5,5	γ 0,2%	Antistreptolysine
							β_{2A} und	40 E
15. 8. 1960							β_{2M}	Isoagglutinine ∅
							fehlen	

Sepsis, Osteomyelitis und eitriger Meningitis bis zum 6. Lebensjahr äußerte. Neben dem Mangel an Antikörpern zeigte das Blutbild zeitweise — speziell zu Zeiten eines Infektes — eine Verminderung der Neutrophilen oder auch der Lymphocyten; Befunde, die aber nicht sehr ausgeprägt sind. Seit Durchführung einer Gamma-Globulinprophylaxe blieb der Junge über fast 2 Jahre von ernsteren Erkrankungen verschont.

b) Der Bruder, Kl., der bisher im wesentlichen keine ernsteren Infektionskrankheiten durchgemacht hat, zeigte bei gelegentlichen ambulanten Kontrollen ein normales Verhalten der Leukocyten bei ständigem Fehlen der Immunglobuline bzw. der Antikörper. Nur zu Zeiten einer klinisch

Tabelle 9. *Bl. J., geb. 29. 8. 1957*

	6. 2. 1959	11. 2. 1959	28. 12. 1959	3. 1. 1960	Altersentsprechende Schwankung Mittelwert
Leukocyten	25000	12600	5000	8700	6000—17000 10600
Baso.				87	50
Eo.		126	50		280
Myel.					
Jug.		232			320
Stabk.		378			
Segm.	225	1260	350	696	3200
Lymph.	8275	9974	2550	7830	6300
Mono.	16500	630	2050	87	530
	sekundär infiziertes Ekzem		Pustulosis vacciniformis. Kaposi		

	Gesamteiweiß	Papierelektrophorese	Immunelektrophose	Antikörper
11. 2. 1959				Antistreptolysin 1:40
30. 12. 1959	3,7 g-%	Alb. 47,3% α_1 6,3% α_2 9,7% β 21,5% γ 15,2%	β_{2A} und β_{2M} sind nicht nachweisbar, γ 17,3%	Blutgruppe 0 Rh Isoagglutinine $\emptyset$

behandelten Pharyngitis wurde eine Neutrocytopenie festgestellt. Beide Eltern sowie eine Schwester weisen keinerlei Anfälligkeit auf, haben normale Blutbilder und sind in der Immunelektrophorese unauffällig. Demnach dürfte es sich bei beiden Brüdern um ein angeborenes idiopathisches Antikörpermangelsyndrom handeln.

7. Bla., J., geb. 29. 8. 1957, Kr.-G. 1320/59.

Familiengeschichte o. B.

Eigenanamnese. Normale Geburt. Im 6. Monat multiple, schlecht abheilende Abscesse der Haut sowie Otitis media. Ekzem seit dem 9. Lebensmonat, weshalb aus Anlaß einer Superinfektion mit Streptokokken im Alter von 14 Monaten eine erste klinische Behandlung notwendig war. Entlassung nach 6 Wochen in gebessertem Zustand. Seitdem ständig laufende Ohren mit wiederholten Fieberschüben und

Drüsenschwellungen. Im Dezember 1958 Verschlechterung des Ekzems mit Fieber um 40°.

Bei der Aufnahme bestand ein Eczema herpeticatum (Kaposi), welches trotz Dauertropf, Paraxin, Tetracyn, Gamma-Globulin und ante finem Decortin keine entscheidende Besserung zeigte. Exitus am 5. Behandlungstage an Kreislaufversagen. Die hämatologisch-serologischen Befunde sind aus der Tabelle 9 zu ersehen.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Eczema herpeticatum Kaposi, besonders im Kopf- und im Halsbereich. Histologisch: erhebliche interstitielle Myokarditis; schwere diffuse Verfettung der Leberzellen und der Kupfferschen Sternzellen, infektiöse Milzschwellung. Hochgradig schlaffe Dilatation beider Herzkammern. Landkartenförmige Epithelnekrosen der Zunge. Hirnödem. Geringe Tracheobronchitis, Lungenödem. Gallertartiger, linksseitiger Pleuraerguß von 100 cm³. Oesophagitis.

Zusammenfassung: Eczema herpeticatum Kaposi. Interstitielle Myokarditis.

Zusammenfassung. **Das 16 Monate alte Kind, mit einem seit dem 9. Monat bestehenden, nässenden Ekzem, zeigte eine Infektanfälligkeit, die sich in wiederholten Superinfektionen des Ekzems, chronisch-rezidivierender Otitis media und Bronchitis äußerte. Sub finem entwickelte sich ein Ekzema herpeticatum, dem das Kind unter den Zeichen einer Herzinsuffizienz erlag. Die Obduktion ergab eine schwere interstitielle Myokarditis.**

Die Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infektionen ist durch eine chronische Neutrocytopenie erklärt, deren Bedeutung primär nicht erkannt wurde, aber im Zusammenhang mit dem ante finem nachgewiesenen Antikörpermangel um so höher bewertet werden muß. Ob es sich bei dem Antikörpermangel um ein idiopathisches Antikörpermangelsyndrom gehandelt hat, oder ob eine symptomatische Form infolge von Eiweißverlust bei Ekzem vorlag, kann infolge Ablebens des Kindes nicht mehr entschieden werden. Die nachgewiesene Neutrocytopenie und damit die gleichzeitige Störung zweier Zellsysteme — Granulocyten, Plasmazellen — könnte im Sinne des idiopathischen Antikörpermangelsyndroms sprechen.

8. Z. U., geb. 4. 8. 1958; Kr.-G. 354/60.

Aus der Familiengeschichte geht hervor, daß der Großvater (väterlicherseits) eine Lungentbc. gehabt hat und an einer Staublunge gestorben ist. Der Vater mußte vor kurzem wegen einer Nebenhoden-Tbc. operiert werden. Die Mutter und 2 Brüder sind gesund.

Eigenanamnese: Das Kind war unerwünscht, weshalb im 3. und 4. Graviditätsmonat je 1 Abtreibungsversuch unternommen wurde, die aber, abgesehen von kurfristigen Genitalblutungen, ohne Erfolg blieben.

Das termingerecht-normalgewichtige, zunächst unauffällige Kind, wurde im Hinblick auf die Tbc. des Vaters nach BCG-Impfung während der ersten 8 Lebenswochen in einem Kinderheim aufgezogen. Im 1. Jahr fielen mehrfach flüchtige, uncharakteristische Exantheme z. T. auch strophulusartige Efflorescenzen auf. Mit einem Jahr machte das Kind eine Pneumonie rechts in einem auswärtigen Krankenhaus durch, die mit Antibioticis behandelt und in 2½ Wochen geheilt wurde. — Im Anschluß daran traten Varicellen auf, die z. T. superinfiziert wurden. Als hohes Fieber beobachtet wurde, stellte der Hausarzt erneut eine Pneumonie links fest und behandelte mit Tardocillin, mußte aber nach vorübergehender Besserung das Kind wegen zunehmender Verschlechterung zu uns einweisen.

Tabelle 10.

	1. 9. 1959	22. 10. 1959	30. 10. 1959	9. 11. 1959	24. 11. 1959	17. 3. 1960	18. 3. 1960	4. 4. 1960	13. 4. 1960
Leukocyten	7800	19800	13000	10500	6300	4100	7200	8700	5800
Baso.									
Eo.	468		520	945	63				
Myel.									
Jug.		588							
Stabk.	78	1176	130	105	126	82	216	174	
Segm.	3588	13860	5720	2940	1386	82	144	3306	1450
Lympho.	3276	3366	6500	6405	4540	1230	1584	4959	4176
Mono.	390	800	130	105	189	2706	5256	261	174
	Pneumonie rechts	Abscedierende Pneumonie links				Nekrose der Wangenschleimhaut			

Das Knochenmark weist bei zweimaliger Kontrolle eine auffallende Hemmung

Wir konnten eine abscedierende Pneumonie links mit Pleuraempyem feststellen. Im Punktat wurden Influenzabacillen und Streptokokken nachgewiesen. Unter Behandlung mit Supracillin und Erycin sowie Supronal trat im Laufe von 6 Wochen eine langsame Besserung ein. Nach der Entlassung machte das Kind mehrere Infekte durch, darunter auch eine Otitis media, die mit Fieberkrämpfen einherging.

Am 14. 3. 1960 bemerkte die Mutter beim Waschen einen Pickel im Gesicht, der im Laufe des Tages schnell zunahm und zunächst zu einer Schwellung der linken Gesichtshälfte führte, die am anderen Tage aber auf das ganze Gesicht übergriff. Auf Rivanolumschläge trat keine Besserung ein. Neue Efflorenscenzen kamen hinzu. Die Lieder schwollen an, die Augen konnten nicht mehr geöffnet werden. — Bei der Aufnahme am 17. 3. 1960 konnten wir ein hochfieberndes Kind untersuchen mit einer Pyodermie, die z. T. im Bereich der linken Wange einen schmierig-speckigen Belag zeigte. Um diese Efflorescenzen herum bestand ein starkes kollaterales Ödem mit völliger Verschwellung der Augen. Wegen Verdachtes auf Diphtherie wurden 10000 E Serum gegeben, doch konnten im Abstrich und in der Kultur nur Staphylokokken und nicht hämolysierende Streptokokken nachgewiesen werden. Unter Dauertropf mit Ringer-Traubenzucker, Paraxin, Erycin, lokal Ecomytrin-H-Salbe kam es innerhalb dreier Tage zu einer Besserung. Das Ödem schwoll ab, das Kind konnte wieder die Augen öffnen, aß wieder, entfieberte, doch zerfielen die Herde auf der Wange weiter nekrotisch und gingen in die Tiefe und legten die Schleimhaut frei. Praktisch entsprach der Zustand dem Bilde der Noma. Langsam, im Laufe von 3 Wochen, heilten die Nekrosen unter Hinterlassung tiefer Narben.

Knapp 2 Monate später mußte das Kind wegen einer schweren Phlegmone am Mittelfinger rechts mit Fieber um 40° wieder aufgenommen werden. Unter Leukomycin und Gamma-Globulin trat nach Spaltung der Phlegmone eine rasche Besserung ein.

Über die jeweiligen hämatologisch-serologischen Befunde orientieren die Tabellen 10 und 11.

U. Z., geb. 4. 8. 1958

9. 5. 1960	9. 6. 1960	11. 6. 1960	13. 6. 1960	20. 6. 1960	4. 7. 1960	18. 7. 1960	5. 9. 1960	Altersentsprechende Schwankung Mittelwert
6800	1700	3000	4000	5000	4500	4300	4800	6000—17000 10600
68								50
588						129	96	280
			80					
			240	150	184	86		320
			240	150	230	129	144	
2380			160	600	644	430	480	3200
3468	1666	2910	2800	3700	3266	3311	3600	6300
340	34	90	480	400	276	215	480	530
	Phlegmone am Finger			ohne pathologischen Befund				

der Myelopoese auf, ist sonst unauffällig. Keine Plasmazellen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei dem knapp 2jährigen Kinde eine Neigung zu Infektionen, speziell bakteriell bedingten, besteht. 2 Pneumonien, davon eine abscedierende mit Pleuraempyem, sowie nekrotisierende ulceröse Eiterungen der Haut, ferner eine schwere Phlegmone beweisen die Abwehrschwäche, die durch eine chronische Neutro-

Tabelle 11. *U. Z., geb. 4. 8. 1958*

		Gesamteiweiß	Papierelektrophorese	Immunelektrophorese	Antikörper
1	19. 4. 1960		Alb. 68,0% α_1 5,8% α_2 12,6% β 10,5% γ 3,1%	β_{2A} und β_{2M} fehlen, γ 2,1%	Antistreptolysin 40 E Blutgruppe B Rh Isoagglutinine ∅ Tuberkulin 1:10 ∅
2	9. 5. 1960	6,3 g-%	Alb. 57,2% α_1 7,1% α_2 15,7% β 15,3% γ 4,7%	β_{2A} und β_{2M} fehlen fast völlig γ 2,2%	Isoagglutinine ∅ Tuberkulin 1:10 ∅

penie sowie eine Verminderung der Immunglobuline mit fehlenden Antikörpern belegt wird.

Bei langfristiger Kontrolle konnten wir nur z. Z. der abscedierenden Pneumonie kurz normale bzw. vermehrte Werte der Neutrophilen nach-

Tabelle 12.

	25. 4. 1960	9. 5. 1960	11. 5. 1960	13. 5. 1960	15. 5. 1960	20. 5. 1960	23. 5. 1960	25. 5. 1960	27. 5. 1960	1. 6. 1960	2. 6. 1960
Leukocyten	10300	18300	18800	7600	13200	8600	21800	10800	7400	8200	7300
Baso.							218			82	
Eo.	103	386	188	152	132		218	108	148	82	
Myel.											
Jug.			188								
Stabk.	309		376			86			74	82	
Segm.	5356	3281	3196	1368	1716	1978	1962	3780	1702	1230	1752
Lymph.	3708	15247	14476	5852	10956	6278	17222	6804	5328	6642	5402
Mono.	824	386	376	228	396	258		108	148	82	1752
	Otitis media										

Knochenmark, zusammenfassende Beurteilung: gesteigerte und links verpoese weisen Atypien auf, die als Reifungsstörung aufgefaßt werden können. Spär-

weisen. Die Fähigkeit zur vermehrten Bildung der Neutrophilen, zusammen mit den gerade noch (schon) nachweisbaren Immunglobulinen lassen zunächst nur eine verzögerte Entwicklung der Abwehr vermuten, zumal die Untersuchungen der näheren Familie in keinem Falle ein Antikörpermangelsyndrom oder eine Neutrocytopenie ergab.

9. Fr. R., geb. 7. 7. 1957; Kr.-G. 17/1960.

Familiengeschichte o. B. Die Mutter hatte im 4. Graviditätsmonat wie auch im 7. und 8. Genitalblutungen sowie im Anschluß an letztere eine Nierenkolik links (kein Steinnachweis), die zur Sectio zwang. — Das Kind war dyspnoisch, bekam mehrere Spritzen und wurde im Inkubator aufgezogen. In der 11. Lebenswoche entwickelte sich eine Pneumonie, die mit Antibioticis schnell abklang. Während 15 Wochen war Sondenernährung erforderlich. In der 17. Lebenswoche konnte das Kind nach Hause entlassen werden. Die Entwicklung war verzögert und durch zahlreiche Erkrankungen gehemmt. So lernte das Kind erst mit 1 Jahr sitzen und bekam mit 11 Monaten die ersten Zähne und begann erst mit 2½ Jahren zu laufen. Sprachbeginn mit 2 Jahren. — Im 1. Lebensjahr machte das Kind Masern sowie gehäufte Infekte durch; im 2. Lebensjahr Keuchhusten sowie wiederholte Otitiden, die 6mal zur Paracentese zwangen und auch nach Entfernung einer hypertrophischen Rachenmandel rezidivierten. Im 3. Jahr wurden Varicellen sowie weitere Otitiden mit 3maliger Paracentese überstanden. — Geimpft wurde das Kind gegen Tuberkulose und gegen Pocken sowie 3mal gegen Poliomyelitis. Eine Anämie sowie eine kurze plötzliche Bewußtlosigkeit während des Spieles mit nachfolgender auffallender Schläfrigkeit war Anlaß zur klinischen Beobachtung.

Bei der Aufnahme war das Kind zwar schläfrig, aber nicht benommen. Die Temperatur betrug 39°, der Rachen war gerötet, die Tonsillen vergrößert, zerklüftet, ohne Eiter, die Trommelfelle trüb, ohne Reflexe mit injiziertem Hammergriff. Ein weiterer

Fr. K. geb. 7. 7. 1957

7. 6. 1960	9. 6. 1960	13. 6. 1960	15. 6. 1960	20. 6. 1960	22. 6. 1960	11. 8. 1960	7. 9. 1960	5. 10. 1960	8. 11. 1960	Altersentspr. Schwankung Mittelwert
7200	5200	8900	10000	12500 Pyrexal 0,2 i.v.	16400	7900	12800	8900	7200	6000 bis 17000 10600
										50
	312		400	250	656	291	768	267	216	280
432	52			125			128	267	216	
2592	1144	1780	2000	3125	3772	1940	2688	890	792	3200
3888	3588	7131	7300	8500	11972	7081	8704	7120	5400	6300
288	104	89	300	500		388	512	356	576	530

Otitis media

schobene Myelopoese bei sonst eher normalem Markbefund. Die Zellen der Meyelolich Plasmazellen.

pathologischer Organbefund war nicht festzustellen. Die sonstigen Befunde, speziell die hämatologischen und serologischen, sind aus den Tabellen 12 und 13 zu ersehen. Aus dem Verlauf ist bemerkenswert, daß der Junge 3 Tage nach der Einlieferung entfieberte, die Tonsillitis und Otitis abklangen. Eine Ursache der Anämie bzw. der Bewußtlosigkeit war nicht festzustellen. Psychisch ergab sich ein deutlicher Entwicklungsrückstand. Das Kind entsprach mit seinen 3 Jahren einem etwa 1½jährigen. Mitunter fielen Schreitouren, die einmal durch eine Otitis erklärt schienen, sonst aber anscheinend grundlos waren, auf. Bemerkenswert ist, daß die Kontrolle der BCG-Impfung immer negativ verlief.

Faßt man zusammen, so handelt es sich um ein statisch und geistig zurückgebliebenes Kind, welches seit frühester Jugend eine Infektanfälligkeit zeigt. Die 1. Erkrankung (Pneumonie) wurde mit 11 Wochen durchgemacht. In den folgenden 2½ Jahren hatte das Kind Masern, Windpocken, Keuchhusten, wiederholt Anginen, speziell aber Otitiden, die 9mal eine Paracentese erforderlich machten und immer wieder trotz Adenotomie rezidivierten. Als Ursache konnte eine Granulocytopenie festgestellt werden, die während einer 8wöchigen klinischen Beobachtung konstant war und nur zur Zeit eines Infektes bei der Aufnahme vermißt wurde. Eine immunologisch bedingte Leukocytopenie konnte ausgeschlossen werden[1]. Im Pyrexaltest ergab sich ein normales Verhalten. Beweise für eine Antikörperbildungsschwäche waren nicht sicher festzustellen. Der Titer der Isoagglutinine bzw. des Antistreptolysins lag an

[1] Herrn Privatdozent Dr. R. Damerow, Erlangen, danken wir für die Durchführung der serologischen Untersuchungen.

Tabelle 13. *Fr., R., geb. 7. 8. 1957*

	Gesamteiweiß	Papierelektrophorese				Immunelektrophorese	Antikörper
		Alb.	α_1	α_2	β	γ	
28. 4. 1960	6,0 g-%	53,5	7,4	14,1	14,1	10,9	Blutgruppe A_1 Rh Isoagglutinine Anti B 1:4
30. 5. 1960	6,4 g-%					γ 18,5% β_{2A} und β_{2M} sind gut nachweisbar	Antistreptolysin 40 E
14. 6. 1960	7,0 g-%					β_{2A} β_{2M} gut nachweisbar, γ 14,5%	Antistreptolysin 40 E Tuberkulin 1:10 neg. Neutralisationstest auf Poliomyelitis* Typ I: 1:4, Typ II: 1:256 Typ III: 1:4
				BCG-Impfung 1957 Impfung mit Trivirelon 1959/60		1960 wiederholt neg.	Tetanus Antikörper 2 IE/ml Serum

* Wir danken Frau Dr. Enders-Ruckle, Hygiene Institut Marburg, für die Durchführung der Untersuchung und Überlassung des Befundes.

der untersten Grenze der altersentsprechendenNorm. Die wiederholte Kontrolle der BCG-Impfung verlief immer negativ. Andererseits war die Antikörperbildung gegenüber Tetanus und Poliomyelitis nach aktiver Immunisierung normal. Abschließend handelt es sich also um eine Granulocytopenie mit teilweise (noch transitorisch) verminderter Antikörperbildung. Die Fähigkeit, auf Reize (Pyrexal, Infekt) ausreichend Granulocyten zu bilden, läßt auch hier eine verzögerte Reifung mit der Erwartung künftigen normalen Verhaltens erwarten.

Diskussion

Als Bruton 1952 die Agammaglobulinämie beschrieb, charakterisierte er dieses neue Krankheitsbild durch eine Resistenzlosigkeit gegenüber bakteriellen Erregern und das Fehlen der γ-Globuline in der Papierelektrophorese. Zahlreiche Autoren haben in den nächsten Jahren die Befunde von Bruton bestätigt.

Mit der fortschreitenden Laboratoriumstechnik, besonders aber nach Einführung der Immunelektrophorese, ergab sich, daß diese Patienten in der Regel doch noch γ-Globuline,

wenn auch nur in Spuren, aufweisen, so daß die Bezeichnung Hypogammaglobulinämie besser angezeigt wäre. Darüber hinaus konnte aber das Fehlen der sog. β_{2A}- bzw. β_{2M}-Fraktionen bei diesem Krankheitsbild nachgewiesen werden.

Wir kennen also heute 3 Proteinfraktionen des menschlichen Normalserums, *die bei Hypo- oder Agammaglobulinämie vermindert sein können*, die Hauptfraktionen der kohlenhydratarmen γ-Globuline mit S-7, das β_{2A}-Globulin und das β_{2M}- bzw. γ-Makroglobulin. Sie enthalten sämtlich Antikörperaktivitäten und gehören als sog. Immunglobuline dem γ- Globulin-Komponentensystem an, zu dem außerdem noch eine Reihe von normalerweise im menschlichen Normalserum nicht vorkommende Para-γ-Globuline, wie Myelomglobulin und Makroglobulin Waldenström, gerechnet werden. Nachdem sich weiterhin gezeigt hat, daß das Entscheidende und alle verschiedenen Formen der Erkrankung einende das Fehlen von Antikörpern, sowohl der „natürlichen", z. B. der Isoagglutinine, als auch der erworbenen, sei es nach spontaner Erkrankung, sei es nach prophylaktischer Impfung, ist, schlägt Barandun die Bezeichnung Antikörpermangelsyndrom (AMS) für diese Erkrankung vor[1]. Bei bestimmten Paraproteinen, wie z. B. dem Plasmocytom, besteht ebenfalls das klinische Bild eines Antikörpermangelsyndroms, trotz einer elektrophoretisch nachweisbaren starken Vermehrung der γ-Globulinfraktion. Hierbei handelt es sich aber nicht um normale γ-Globuline, sondern um Paraproteine, in denen Antikörperaktivitäten bisher nicht nachgewiesen werden konnten.

Für den klinischen Betrieb hat sich uns bei Verdacht auf AMS, wie auch dem Berner Arbeitskreis um Barandun, die Bestimmung der Isoagglutinine sowie der Titer des Antistreptolysins gut bewährt. Erstere sind vom 6. Lebensmonat, mit Ausnahme der Blutgruppe A B, bei der aber auch ein AMS bisher noch nie beobachtet wurde, mit zunehmendem Alter in steigenden Titern nachweisbar. Der Antistreptolysintiter ist deshalb gut geeignet, weil die hämolytischen Streptokokken, deren Stoffwechselprodukt u. a. das Streptolysin 0 ist, weit verbreitet sind und auch beim gesunden Menschen deshalb stets ein Antikörpertiter gegen Streptolysin 0 nachweisbar ist. Beide Untersuchungsmethoden sind leicht durchführbar.

Als Bildungsort der γ-Globuline schließlich wurden die unreifen Plasmazellen bzw. die Sekundärknötchen der Lymphknoten erkannt.

[1] Historisch gesehen ist es interessant, daß Thomson bereits 1928 einige Fälle von Antikörpermangelsyndrom, allerdings ohne klinische Angaben, beschrieben hat. Er fand nämlich bei seinen Untersuchungen von 3500 Individuen 5 ohne Isoagglutinine; darunter war auch eine transitorisch frühkindliche Form bei einem Jungen, der erst mit 3,5 Jahren Isoagglutinine bilden konnte.

Barandun teilt die Erkrankung in verschiedene Gruppen ein, die alle wieder mehrfach untergegliedert werden können.

1. Die isolierten (idiopathischen) Formen des AMS,
2. Die Begleitformen (symptomatische Formen) des AMS,
3. Die frühkindlichen transitorischen Formen.

Wie jedes Einteilungsschema so wird auch dieses nicht allen vorkommenden Formen völlig gerecht. So berücksichtigen z. B. Barandun und Mitarbeiter bei der Untergliederung ihrer 3 Gruppen nicht die Fälle von AMS mit Granulocytopenie, obwohl sie in der Kasuistik über eigene Fälle bzw. solche der Literatur berichten. Wir verzichten daher auf die Wiedergabe aller Unterformen und begnügen uns mit obigem Schema.

Wir haben eingangs darauf hingewiesen, daß der Bildungsort der γ-Globuline und damit der Antikörper heute in die Plasmazellen bzw. die Sekundärknötchen der Lymphfollikel verlegt wird. Die Beweise hierfür sind zahlreich. Wir wollen nur auf einige wenige, soweit sie für uns von Bedeutung sind, eingehen.

1. Verfügt das Neugeborene über keine Plasmazellen bzw. Sekundärknötchen. Erst Ende des 2. Monats können diese nachgewiesen werden. Mit diesem Zeitpunkt beginnt auch die eigene Bildung der γ-Globuline und Antikörper. Die vorher nachgewiesenen γ-Globuline sind passiv (diaplacentar) von der Mutter übertragen.

2. Beim Antikörpermangelsyndrom fehlen die Plasmazellen ganz oder sind eindeutig vermindert.

3. Good hat das Kind einer Mutter mit Agammaglobulinämie beschrieben, welches bei der Geburt keine γ-Globuline aufwies, wohl aber später nach Auftreten der Plasmazellen.

4. Russel bzw. McKay und Mitarbeiter berichten über je ein Kind mit einer interstitiellen Pneumonie mit histologischem Nachweis von Pneumocystis carinii. Beide Kinder zeichneten sich durch das Fehlen von Plasmazellen aus. Dementsprechend bestand in einem Fall eine Hypogammaglobulinämie (1. Trimenon — wohl Rest der intrauterin übernommenen mütterlichen γ-Globuline) bzw. im anderen eine völlige Agammaglobulinämie (8 Monate).

5. Patienten mit Plasmocytom zeigen vermehrt Plasmazellen und γ-Globuline; in diesem Falle Plasmazellen des Knochenmarks, die sich angeblich von denen der Milz und des Lymphknotens unterscheiden sollen.

6. Schließlich wurde kürzlich von Nossal eine Methode entwickelt, die es gestattet, die Antikörperbildung in einzelnen Plasmazellen zu beobachten.

Dieser Zusammenhang von Plasmazelle und γ-Globulinproduktion unterstreicht noch einmal ältere Befunde (Lang und Mitarbeiter), daß es sich bei der Agammaglobulinämie bzw. beim AMS nicht um einen erhöhten Umsatz bzw. schnelleren Abbau des γ-Globulins, sondern um eine

primäre konstitutionelle (mitunter auch erworbene) Bildungsschwäche handelt. Bei unseren eigenen Patienten (1, 3, 5, 6 und 8) konnten keine Plasmazellen nachgewiesen werden. Eine diesbezügliche Untersuchung war bei Patient 2 und 4 nicht möglich. Patient 7 und 9 hatten eine ausreichende Menge Plasmazellen und dementsprechend γ-Globuline.

Berücksichtigt man nun die engen Beziehungen der Entwicklung von Plasmazellen und Lymphocyten, so ist es nicht verwunderlich, daß bei einem Teil dieser Patienten auch die Produktion der Lymphocyten gestört ist. Überblickt man die Literatur, so ist dies, wenigstens bei den letalen Fällen, überwiegend der Fall gewesen. So auch bei unseren Patienten 1, 3, und 4, während unser Patient 5 nur zur Zeit einer Erkrankung, dann aber regelmäßig, eine absolute Lymphopenie aufwies. Es scheint uns dies ein ganz wesentlicher Befund zu sein, zumal in Hinblick auf den Bruder (Patient 6), der bei gleichem Antikörpermangel bisher von ernsteren Erkrankungen verschont blieb. Nur gelegentlich einer Pharyngitis konnten wir bei diesem eine Störung der Leukocyten und zwar im Sinne der Neutropenie nachweisen.

Während die Plasmacytopenie und die Lymphocytopenie — gerade im Zusammenhang mit der Entdeckung des AMS — als angeborene Defektzustände des Blutes heute gut bekannt sind, ist dies bei den angeborenen Neutrocytopenien, obwohl sie historisch gesehen sehr viel früher beschrieben wurden, noch nicht der Fall. So sind diese beispielsweise in der neuesten Monographie von Braunsteiner über die „Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen" (1960) überhaupt nicht erwähnt, geschweige denn, daß sie in älteren Büchern behandelt wurden. Historisch sind die älteren Arbeiten rein morphologisch-cytologisch ausgerichtet. Erst in den letzten Jahren werden die funktionellen Defekte im Zusammenhang mit der Abwehr stärker diskutiert.

Nach Kostmann stammt die Erstbeschreibung einer Granulocytopenie — teilweise laufen die Arbeiten unter dem Begriff Agranulocytose, ohne aber mit diesem heute wohldefinierten Krankheitsbild identisch zu sein — von Hale aus dem Jahre 1910. Erst 1939 folgt eine Arbeit von Nordmark, der sich aber in den nächsten Jahren zahlreiche andere anschließen (Fanconi 1941, Hotz 1941, Gänsslen 1941, Tobler und Mitarbeiter 1942, Vahlquist 1946, Bock 1946, Salomonsen 1948, Bousser und Mitarbeiter 1948, Manzini und Mitarbeiter 1949, Ström 1949, Reimann und Mitarbeiter 1949, Brieger 1949, Conet und Mitarbeiter 1951, Vrtilek 1952, Gasser 1952, Vahlquist 1955, Good und Mitarbeiter 1957, Kostmann und Mitarbeiter 1958, Hitzig 1959, Eltz und Mitarbeiter 1959 u. v. a.).

Danach kann man heute 3 Formen unterscheiden:

1. Die transitorische Neutrocytopenie der Neugeborenenzeit, die derzeit wohl überwiegend als immunisatorisch — auf Grund passiv von der Mutter diaplacentar übernommener Leukocytenantikörper — aufgefaßt werden muß und bei unserer Besprechung nicht berücksichtigt werden soll (Lehndorf; Stefanini und Mitarbeiter; Lalezari und Mitarbeiter).

2. Die cyclische Neutrocytopenie, erstmals beschrieben 1910 von Hale, später von Vahlquist, Reimann und Mitarbeiter, Tobler und Mitarbeiter und v. a. Bei dieser Erkrankung kommt es gewöhnlich in einem von Fall zu Fall wechselnden Cyclus (10 Tg., 3 Wo., 4 Wo.) zu einer Verminderung der Neutrophilen mit Werten unter bzw. um 1000/μl (absolut).

3. Die chronische idiopathische Neutrocytopenie, die teilweise nach Jahren verschwinden kann, teilweise aber über das ganze Leben nachweisbar ist.

Ob die neuerdings von Child bei der sog. Glycinkrankheit nachgewiesene Neutrocytopenie als eigene Gruppe angesehen werden darf, ist noch ungewiß. Vieles aus der Symptomatologie ist auch bei einigen Fällen von chronisch idiopathischer Neutrocytopenie nachweisbar — z. B. geistige und körperliche Unterentwicklung, Krämpfe, Krampfpotentiale im EEG, Lethargie —, so daß an eine Identität gedacht werden kann. Doch können andere Befunde, die hier anzutreffen sind — cyclische Thrombopenie, Ketose, Dehydration, Glycinausscheidung im Harn — bis zu einem gewissen Grade dagegen sprechen. Hier kann erst die Zukunft Klarheit geben.

Neben sporadischen Fällen von Neutrocytopenie sind familiäre Häufungen seit langem bekannt. Gänsslein beschrieb wohl als erster 1941 7 Fälle in 3 Generationen. Weitere Familien wurden von Bousser und Mitarbeiter 1948, Manzini und Mitarbeiter 1949, Kostmann 1955, Parkinson und Mitarbeiter 1957, Hahnemann und Mitarbeiter 1958 sowie Hitzig 1959 publiziert.

Über *Ätiologie* und *Pathogenese* der Erkrankung herrscht noch keine Klarheit. Eine vermehrte Zerstörung in der Peripherie wird im allgemeinen abgelehnt. Stärker diskutiert wird vor allem auf Grund des charakteristischen Befundes im Knochenmark — Stillstand bei den Promyelocyten — eine Reifungshemmung der Myelopoese. Die Ursache dieser Hemmung ist allerdings unklar. Vrtilek und Rohr nehmen im Hinblick auf die gehäuften Infektionen eine Toxinwirkung an. Gasser diskutiert die konstitutionellen Besonderheiten dieser Kinder, die sich durch dyskranielle Symptome, degenerative Stigmata sowie Neigung zu Allergosen auszeichnen; er sieht daher eine zentral nervöse Gleichgewichtsstörung vor allem des vegetativen Systems des Zwischenhirnes mit Überwiegen des Parasympathicus als einen wahrscheinlichen ursächlichen Faktor an. Kostmann glaubt, daß eine primäre Insuffizienz des Knochenmarks vorliegt. Hedenberg stützt und präzisiert diese These als kongenitalen Defekt bei der Verwertung schwefelhaltiger Aminosäuren. Nach seiner Annahme sollen die Myeloblasten zu wenig Sulfhydroxylgruppen enthalten, weshalb die Reifung und Differenzierung nicht weiter als bis zu den Myelocyten gehe. Er konnte nämlich in der Gewebekultur durch Zusatz schwefelhaltiger Aminosäuren den Stop beseitigen und eine Ausreifung der Zellen erzielen, was allerdings in Vivo durch Cystin per os bzw. Cystein subcutan nicht möglich war.

In der *Symptomatologie* der Erkrankung stehen gehäufte Infektionen der Haut und Schleimhaut mit torpidem Verlauf und Fieber, gelegentlichem Erbrechen, mitunter Drüsenschwellung bzw. allergischen Exanthemen ganz im Vordergrund. Das Blutbild ist durch die Neutrocytopenie mit absoluten Werten um 1000/μl — teils permanent, teils cyclisch — gekennzeichnet. Die Leukocytenzahl selbst braucht nicht immer vermindert zu sein, zumal wenn eine kompensatorische Lymphocytose/Monocytose vorliegt.

Im Knochenmark besteht eine Störung der Ausreifung von den Myelocyten zu den Segmentkernigen. In der Erythropoese ist mitunter eine deutliche Verminderung der Erythroblasten festzustellen, weshalb manche Fälle auch eine leichte Anämie aufweisen. Die Thrombopoese — soweit sie überhaupt untersucht wurde — scheint im allgemeinen nicht gestört zu sein (Gasser), doch fehlen hier ausgedehnte Untersuchungen, die wohl jetzt durch die neu entdeckte Glycinkrankheit veranlaßt werden.

Auf die konstitutionellen Abwegigkeiten wurde oben schon hingewiesen.

Die *Prognose* der Erkrankung ist sehr wechselnd. Während manche Fälle in frühester Jugend ihren Infektionen erliegen, (Kostmann, Hedenberg) können andere ein normales Lebensalter erreichen. Bei einem Teil dieser Patienten verschwindet die Neutrocytopenie im Laufe weniger Jahre (Vrtilek, Vahlquist). Bei einem anderen Teil bleibt sie über das ganze Leben nachweisbar. (Browne und Mitarbeiter).

Die *Differentialdiagnose* dieser konstitutionellen Neutrocytopenie hat alle zur Leucopenie führenden Erkrankungen zu berücksichtigen, von denen wir nur die wichtigsten anführen wollen:

1. Infektbedingte Leukopenien, sei es bakterieller Art oder durch Viren bedingt.
2. Leukopenien auf Grund exogener Schädigung (gewerbliche Gifte, Arzneimittel, kurzwellige Strahlen).
3. Hypersplenische Leukopenien.
4. Leukopenien bei Markverdrängung (Leukämie, Ca.).
5. Leukopenien infolge Markveränderungen (aplastische Anämien, Knochenmarksfibrose, Pancytopenie.
6. Immunleukopenien.
7. Leukopenien beim Chédiak-Higashi-Syndrom.

Eine *Therapie* der Erkrankung ist bis heute nicht bekannt. Alle Versuche: Sulfonamide, Antibiotica, Pentnucleotide, Granocytan, Folsäure, Vitamin B-Komplex, Neoton, Antihistaminica, Cortison, Cystin, Cystein, Milzextirpation waren erfolglos.

Wenn wir nach diesem kurzen Überblick über die konstitutionellen Neutrocytopenien unsere eigenen Patienten (7, 8, 9) näher analysieren, so erfüllen sie alle Kriterien der chronisch-idiopathischen Form. Außer bei Patient 7 waren Untersuchungen der Familie möglich, die aber keine Belastung ergaben, so daß es sich also um sporadische Fälle handelt.

Unsere Beobachtungen 7 und 8 fallen aber mit einem Befund aus dem üblichen Rahmen der Neutropenie heraus, insofern, als sie mit einem Antikörpermangelsyndrom gekoppelt sind. In einem Fall (7) handelt es sich um ein normogammaglobulinämisches AMS mit Fehlen von β_{2A} und β_{2M}, im anderen (8) um ein hypogammaglobulinämisches AMS.

Überblickt man die Literatur der Neutrocytopenie und das Zusammentreffen mit dem AMS, so ist dieses sehr selten. Sicherlich liegt dies z. T. aber daran, daß vor allem in den älteren Arbeiten keine speziellen (immunelektrophoretischen bzw. Antikörper) Untersuchungen durchgeführt wurden; erst in jüngster Zeit ist dies häufiger der Fall. Soweit wir übersehen, haben zunächst Laski und Mitarbeiter 1954 über einen solchen Patienten, den sie über 4 Jahre mit einer cyclischen Neutropenie beobachten konnten, berichtet. γ-Globuline waren in der Papierelektrophorese nie, in der Immunelektrophorese mit 0,2 g-%, Isoagglutine überhaupt nicht nachzuweisen. Im gleichen Jahr wird von Grant und Mitarbeiter eine entsprechende Beobachtung mitgeteilt. Good und Mitarbeiter (1956) verfügen unter ihren 4 Patienten mit Neutrocytopenie ebenfalls über eine Beobachtung, die mit einem AMS gekoppelt war. Sie zitieren einen weiteren Fall von Loeb. Über weitere Fälle berichten Zimanyi und Mitarbeiter 1957, Tobler und Mitarbeiter 1958, Koltay und Mitarbeiter 1960, Rossman und Mitarbeiter 1960, Eysseric und Mitarbeiter 1960. Barandun und Mitarbeiter schließlich erwähnen in ihrer Monographie 3 Fälle von Neutrocytopenie mit AMS bei Thymom sowie ihre eigenen Fälle 1 und 17. Daß sie aber diese besonderen Befunde in ihrem Einteilungsschema nicht berücksichtigen, erwähnten wir bereits. Soweit wir die Literatur übersehen, sind also bisher 14 Fälle einer Koppelung von AMS und Neutrocytopenie beschrieben, wozu dann noch unsere 2 eigenen Fälle kommen.

Der besseren Übersicht halber haben wir einmal in dem Schema 1 die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten im gegenseitigen numerischen Verhalten dieser 3 Zellsysteme aufgezeichnet. Die hier in den Mittelpunkt gestellten Plasmazellen können ohne weiteres durch eine andere Zellart ersetzt werden. Das Verhalten der anderen Zellen bleibt praktisch das gleiche. Der Ausdruck Plasmacytopenie soll dabei die konstitutionellen angeborenen, die Bezeichnung Plasmacytophthise die erworbenen Formen umfassen. Für sämtliche Kombinationen bietet die Literatur hinreichend Beispiele.

Jeder isolierte Defekt eines Zellsystems bringt für den Träger einer solchen Anomalie große Gefahren mit sich. Wenn man aber die ganze Gefahr für den Träger einer gekoppelten Defektanlage, zweier Zellsysteme, erkennen will, muß man kurz auf die heutigen Vorstellungen der Abwehr eingehen. Wir wollen dies an Hand der Arbeiten von Ehrich u. Fritze

tun, zumal wir dabei die eingangs erwähnte Synthese von cellulärer und humoraler Abwehr erläutern können.

Dringen Erreger, z. B. Bakterien, in den Organismus ein, so werden diese zunächst von den Mikrophagen, also den polynucleären neutrophilen Leukocyten aufgenommen. In diesen werden sie abgebaut. Hierbei abgespaltene Antigenmoleküle oder ihre Äquivalente werden sodann in

Lymphocyten		*Polynucläre Leukocyten*
vermehrt		vermehrt
	Plasmocytopenie	
normal		normal
	Plasmocytophthise (AMS)	
vermindert		vermindert
Lymphocytopenie		*Neutrocytopenie*
Lymphocytophthise		*Neutrocytophthise*

Schema 1

die Gewebsflüssigkeit, Lymphe oder Blut ausgeschieden, um örtlich im regionären Lymphknoten oder in entfernten Provinzen durch Bildung von Plasmazellen Antikörper zu erzeugen. Das Kommen und Vergehen der Plasmazellen nimmt etwa 10 Tage in Anspruch. Da die Zerstörung von Lymphocyten kurz vor der Zufuhr von Antigen die Bildung von Antikörpern unterdrückt, ist anzunehmen, daß auch diese Zellen hieran beteiligt sind. Dynamisch beginnt die Antikörperbildung wahrscheinlich damit, daß das Antigenmolekül nach seiner Ausscheidung aus den Phagocyten als Organisator wirkt oder vielleicht mit Hilfe der Lymphocyten erst zum Organisator wird. Dieser induziert dann das undifferenzierte Mesenchym, spezifische Plasmazellen zu bilden. Die letzteren synthetisieren bei ihrer Reifung spezifische Antikörper und zwar auf dem Wege über Gene, Mikrosomen und Enzyme. Wesentlich ist nun die Tatsache, daß auch die spezifischen Antikörper keine eigene bactericide Wirkung haben. Ihre Wirksamkeit beruht vielmehr darauf, daß sie sich mit den an der Oberfläche der Keime gelegenen korrespondierenden Virulenzantigenen verbinden. Dadurch werden die Keime opsoniert und für die nachfolgende Phagocytose durch Mikro- und Makrophagen vorbereitet. Nach der Opsonierung verhalten sich die Erreger wie apathogene Keime, während nicht opsonierte Keime nach wie vor pathogen bleiben und damit der Phagocytose nur schlecht zugänglich sind. Zur Opsonierung müssen die Keime extracellulär liegen bzw. sich dort vermehren. Daher die nur kurzfristige prophylaktische Wirkung von passiv zugeführten Antikörpern bei Viruserkrankungen, die immer dann erfolglos sind, wenn erst der Keim einmal intracellulär gelegen ist. Fehlen die Antikörper, so fehlt die Opsonierung und die Phagcytose ist unzureichend, fehlen die Lympho-

cyten, so ist die Antikörperbildung vermindert, fehlen die Neutrophilen, so ist die Phagocytose unvollkommen.

Überblickt man dieses Zusammenspiel, so muß man sich bei der früher üblichen scharfen Trennung in celluläre und humorale Abwehr immer vergegenwärtigen, daß diese, so richtig sie didaktisch ist, dynamisch funktionell gesehen aber weniger berechtigt ist. Verständlich ist damit auch die ernste Prognose bei gleichzeitigen Defekten zweier Systeme der Abwehr, sei es AMS und Lymphocytopenie bzw. AMS und Neutrocytopenie.

Während die Rolle der Neutrophilen in diesem Abwehrschema relativ klar zu sein scheint, ist dies bei den Lymphocyten noch nicht so der Fall. So ist es z. B. möglich, die durch Bestrahlung hervorgerufene Zerstörung der Lymphocyten und die damit verbundene mangelnde Antikörperbildung, ohne Zufuhr von Lymphocyten, allein durch Verabreichung von Nucleinsäuren und Desoxynucleoproteinen wieder zu normalisieren. Im übrigen sei darauf hingewiesen, daß auch noch heute die Auffassung diskutiert wird, daß aus den Lymphocyten als undifferenzierten Mesenchymzellen unter dem Einfluß von Antigenreizen Plasmazellen hervorgehen können. Von wesentlich größerer Bedeutung als für die Bildung humoraler Antikörper scheinen aber die Lymphocyten für die Bildung und Übertragung gewebsständiger Antikörper, die zum Typ der Spätallergie (Delayed Hypersensitivity) führen, zu sein. Die Beobachtung, daß die meisten untersuchten Patienten mit Agammaglobulinämie imstande sind Antikörper zu bilden, die eine Spätallergie auslösen, könnte darauf schließen lassen, daß die sog. „zellständigen Antikörper", die bisher praktisch kaum charakterisiert sind, unabhängig sind von der Bildung der humoralen Antikörper. Nach Auffassung von Pappenheimer stellt

Lymphocytose		*Plasmocytose*
		Hyper-γ-Globulinämie
a) transitorisch		a) transitorisch
b) konstant		b) konstant
	Neutrocytopenie	
	a) transitorisch	
	b) cyclisch	
	c) konstant	
Monocytose		*Eosinophilie*
a) transitorisch		a) transitorisch
b) konstant		b) konstant

Schema 2

die Delayed Hypersensitivity eine Vorstufe in der Entwicklung der humoralen Antikörperbildung und klassischen Immunität dar. In dieser Sicht betrachtet, würde beim Agammaglobulinämie-Patienten eine Initialphase der Antikörperbildung normal ablaufen, ohne daß es zu einer späteren Komplettierung und damit zur Bildung von humoralen Anti-

körpern kommt. Eine umfassende Zusammenstellung der Beobachtungen über die Delayed Hypersensitivity bei Agammaglobulinämie wurde kürzlich von GOOD gegeben.

Es ergibt sich nun die Frage, ob der Organismus über kompensatorische Maßnahmen bei Ausfall eines Abwehrsystems und gegebenenfalls über welche er verfügt. Am einfachsten geht dies aus dem Schema 2 hervor, in dem wir die Neutrocytopenie, bei der diese Kompensation am besten bekannt ist, in den Mittelpunkt gestellt haben. Für alle Möglichkeiten bietet die Literatur zahlreiche Beispiele (Lymphocytose: VRTILEK, ROHR u. v. a., Plasmocytose, Hypergammaglobulinämie: HITZIG, KOSTMANN, ELTZ u. v. a., Monocytose: BOCK, COBET und Mitarbeiter, BRIEGER u. v. a., Eosinophilie: FANCONI, HEILMEYER u. v. a.). Doch soll nicht verschwiegen werden, daß beispielsweise die Lymphocytose nach ROHR nicht unbedingt als Kompensation aufgefaßt werden muß. Er glaubt vielmehr, daß nicht nur der Mangel an Neutrophilen, sondern ebensosehr die Vermehrung der Lymphocyten für das Krankheitsgeschehen verantwortlich sein könnte. Doch liegt es näher, unter Berücksichtigung des oben geschilderten Mechanismus der Abwehr, die Lymphocytose als echte Kompensation aufzufassen. Die wesentlich günstigere Prognose einer Neutrocytopenie mit Monocytose bzw. Eosinophilie schließlich ist seit langem bekannt, haben doch beide Zellarten eine beachtliche Phagocytosefähigkeit (BRAUNSTEINER-GROSS. Siehe auch unseren Patienten 7, der die 1. Erkrankung *mit* einer beträchtlichen Monocytose gut überstand, bei der 2. *ohne* Monocytose aber ad exitum kam; weiter auch Patient 8).

TOBLER und Mitarbeiter konnten darüber hinaus bei ihrem Patienten zeigen, daß dessen Monocyten eine beträchtlich stärkere Phagocytose zeigten, als die gesunder Kontrollen. Dieser Befund der gesteigerten Phagocytose leitet nun kurz auf ein anderes Problem über.

Wir haben bei unseren bisherigen Ausführungen nur die *quantitativen Verhältnisse*, sei es der Zellen, sei es der Antikörper bei der Abwehr, nicht aber die *qualitativen Defekte* dieser berücksichtigt. Hier sollen nur einige wenige Hinweise auf die Bedeutung solcher *funktioneller Defekte* für die Abwehr erfolgen. Auf die Frage, ob die beim normogammaglobulinämischen Antikörpermangelsyndrom nachgewiesenen γ-Globuline überhaupt „normal" sind und es sich nicht evtl. um „Paraproteine" handelt, wurde bereits hingewiesen.

Andererseits ist z. B. bekannt, daß die Phagocytosefähigkeit der Neutrophilen, wie auch ihre Beweglichkeit in der Neugeborenenzeit (ca. 55% der von Erwachsenen) besonders bei Frühgeborenen vermindert ist (TULLIS; GLUCK und Mitarbeiter; POLAK und Mitarbeiter; EDWARDS und Mitarbeiter).

Sandkühler und Mitarbeiter haben eine *funktionelle Agranulocytose* beschrieben. Es handelte sich um einen 29jährigen Patienten mit einem Pfeifferschen Drüsenfieber. Trotz ausreichender Zahl von Granulocyten entwickelte sich das typisch-klinische Bild einer Agranulocytose. Sie konnten nun zeigen, daß die Phagocytosefähigkeit der Neutrophilen vorübergehend völlig verloren gegangen war und erst 14 Tage nach der Entfieberung die Norm wieder erreichte.

Diese 3 Beispiele einer Minderung der funktionellen Abwehr mögen genügen. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß gerade auf diesem Gebiet noch viele Fragen ungeklärt sind.

Abschließend noch kurz einige Hinweise zur Therapie bzw. Prophylaxe beim AMS. Die Gamma-Globulininjektion alle 4 Wochen, etwa 0,5 ml/kg, hat sich beim reinen AMS ohne Lymphocytopenie bzw. Neutrocytopenie bereits seit langem gut bewährt. So ist ja auch unser Patient 3 seither erscheinungsfrei. Liegt aber gleichzeitig ein Defekt eines 2. Zellsystems vor, so müssen im Erkrankungsfall mehrere Bluttransfusionen evtl. Injektionen von Leukocytenkonzentraten neben einer ausreichenden antibiotischen Behandlung durchgeführt werden. Prophylaktisch wäre bei der Neutrocytopenie bzw. Lymphocytopenie die Verordnung von kleinen Sulfonamid- oder Antibioticagaben über lange Zeit, ähnlich wie zur Rezidivprophylaxe beim rheumatischen Fieber, anzuraten.

Zusammenfassung

Auf Grund von 9 eigenen Beobachtungen einer verminderten Resistenz bei Kindern, werden die derzeitigen Vorstellungen der Abwehr von Infektionen besprochen. Humorale und celluläre Abwehr sind innig miteinander verflochten und ergänzen sich. Angeborene oder erworbene Störungen eines Systems sind für den Träger nachteilig. Störungen zweier Systeme sind meist von deletärer Wirkung. Im eigenen Krankengut konnten Fälle mit ausschließlicher Plasmocytopenie (Antikörpermangelsyndrom, AMS) wie auch solche kombiniert mit Lymphocytopenie bzw. Neutrocytopenie sowie ein Fall reiner Neutrocytopenie ohne AMS beobachtet werden. Die Kombination Neutrocytopenie mit AMS ist relativ selten, weshalb auf die Neutrocytopenie mit und ohne AMS breit eingegangen wird. Die dem Organismus zur Verfügung stehenden Kompensationsmöglichkeiten werden besprochen, ebenso die Prophylaxe und Therapie dieser Erkrankungsbilder.

Literatur

Barandun, S., H. Cottier u. G. Riva: Das Antikörpermangelsyndrom. Basel-Stuttgart: Schwabe 1959.

Bock, H. E.: Über die Pathogenese der Agranulocytose (Typus Schultz) und anderer leucopenischer Zustände. Zbl. inn. Med. **56**, 282 (1935).

Bousser, J., et R. de Ney: La neutrophilie familiale. Sang **18**, 521 (1947).

Braunsteiner, H.: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen. Stuttgart: Thieme 1959.

Brieger, H.: Recidivierende Granulocytopenie mit Monocytärer Gegenregulation. Arch. Kinderheilk. **136**, 34—40 (1949).

Browne, E. A., and A. J. Marcus: Chronic idiopathic Neutropenia. New Engl. J. Med. **262**, 795—798 (1960).

Bruton, O. C.: Agammaglobulinemia. Pediatrics **9**, 722 (1952).

— Agammaglobulinemia (Congenital absence of Gammaglobulin). Med. Ann. D C **22**, 648 (1953).

— L. Apt, D. Gitlin and Ch. A. Janeway: Absence of serum Gammaglobulins. Amer. J. Dis. Child. **84**, 632 (1952).

Child, B.: IX. Internat. Kongreß für Kinderheilkunde. Montreal 19.—25. VII. 1959; zit. von R. Beckmann in Med. Welt 331 (1960).

Cobet, R., u. V. Schilling: Periodisch rezidivierende Neutropenie mit Monocytose. Folia haemat. Leipzig **70**, 286—303 (1951).

Dreyfuss, B.: Les agranulocytoses ou neutropénies chroniques primitives sans splénomegalies notables. Rev. Hémat. **12**, 250—261 (1957).

Edwards, M. S., L. L. Griffiths and P. N. Swift: Cellular Immunity at Birth. Arch. Dis. Childh. **33**, 512—519 (1958).

Ehrich, W. E.: Die zellulären Bildungsstätten der Antikörper. Klin. Wschr. **34**, 315—321 (1955).

Eltz, E., u. W. Braun: Beitrag zum Krankheitsbild der chron. Granulocytopenie im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **27**, 593—597 (1959).

Eysseric, G., P. Rabaud, P. Beraud et M. Fournier-Carrié: Agamma Globulinemie avec Purpura nécrotique varicelleux et forte Lymphocytose chez un nourrisson. Arch. franc. Pédiat. **17**, 772—784 (1960).

Fanconi, G.: Klinische Demonstrationen. Ann. paediat. (Basel) **157**, 317—319 (1941); **166**, 53 (1946).

Fritze, E.: Celluläre und humorale Abwehrsysteme und Reaktionen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F. **9**, 282—329 (1958).

Gänsslen, M.: Konstitutionelle familiäre Neutropenie. Klin. Wschr. **20**, 922—926 (1941).

Gasser, G.: Die Pathogenese der essentiellen chron. Granulocytopenien im Kindesalter auf Grund der Knochenmarksbefunde. Helv. paediat. Acta **7**, 426—451 (1952).

Gluck, L., and W. A. Silvermann: Phagocytosis in premature infants. Pediatrics **20**, 951—965 (1957).

Grant, G. H., and W. D. Wallace: Agammaglobulinemia. Lancet **1945/II**, 671.

Gross, R.: s. H. Braunsteiner.

Good, R. A.: Agammaglobulinemia II An Experimental Study. Amer. J. Dis. Child. **90**, 577—578 (1955).

— R. A. Bridges, S. J. Zák and A. M. Pappenheimer: Delayed Hypersensitivity in Agammaglobulinemia. In: Mechanism of Hypersensitivity, p. 467. Boston: Little, Brown and Co.

— and S. J. Zák: Disturbances in Gamma Globulin Synthesis as Experiments of Nature. Pediatrics **18**, 109—149 (1956).

Hahnemann, B. M., and H. L. Alt: Cyclic Neutropenia in a Father and Daugther. J. Amer. med. Ass. **168**, 270—272 (1958).

Hale: Zit. bei R. Kostmann.

Hedenberg, F.: Infantile Agranulocytosis of probably Congenital Origin. Acta paediatr. (Uppsala) **48**, 77—84 (1959).

Heilmeyer, L.: Blutkrankheiten. Berlin: Springer 1942.

Hitzig, W. H.: Familiäre Neutropenie mit dominantem Erbgang und Hypergammaglobulinämie. Helv. med. Acta **26**, 779—784 (1959).

Hotz, A.: Zur Differentialdiagnose: Agranulocytose-Leukämie. Z. Kinderheilk. **62**, 529—540 (1941).

Koltay, M., E. Dux, R. Backhausz u. L. Molnár: Immunologische und hämatologische Untersuchungen bei mit wiederkehrender Agranulocytose einhergehender Agammaglobulinämie. Helv. paediat. Acta **15**, 280—298 (1960).

Kostmann, R.: Infantile genetic agranulocytosis. Acta paediat. (Uppsala) **44**, Suppl. 105 (1956).

Lalezari, P., M. Nussbaum, S. Gelmann and Th. Spaet: Neonatal Neutropenia due to Maternal Isoimmunisation. Blood **15**, 236—234 (1960).

Lang, W., G. Schettler und R. Wildhack: Über einen Fall von Agammaglobulinämie und das Verhalten parenteral zugeführtem radioaktiv markiertem Gammaglobulin im Serum. Klin. Wschr. **32**, 856—863 (1954).

Laski, B., A. Süss-Korstak and A. Hillman: Cyclic Neutropenie and Agammaglobulinemia. Amer. J. Dis. Child. **88**, 820 (1954).

Lehndorff, H.: Transitorische Granulocytopenie beim Neugeborenen. Helv. paediat. Acta **6**, 173—184 (1951).

Loeb: Zit. bei R. A. Good u. S. J. Zák.

Manzini, C., u. A. Parvis: Haematologica **30**, 39 (1949).

McKay, and J. Richardson: Pneumocystis carinii pneumonia associated with hypogammaglobulinaemia. Lancet **1959/II**, 713—715.

Nordmark, A.: zit. bei R. Kostmann.

Nossal, G. J. V.: Brit. J. exp. Path. **39**, 544 (1958); **40**, 118 (1959); **40**, 301 (1959); **41**, 89 (1960).

Pappenheimer, A. M.: The Delayed Hypersensitivity State and its possible Role to Antibody Formation. In: V. A. Najjar: Immunity and Virusinfection. p. 26. New York: J. Wiloy & Sons, Inc. 1959.

Polák, H., u. K. Polakora: Leukozytenbewegung und Immunitätsvorgänge bei Erwachsenen und Kindern. Z. ges. inn. Med. **12**, 966 (1957).

Reimann, H. A., and C. T. de Bernardinis: Periodic (cyclic) neutropenia an entity. Blood **4**, 1109 (1949).

Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Thieme 1960.

Rossmann, Ph. L., u. G. J. Hämmer: Chronic Neutropenia in Silblings: The effect of Steroids. Ann. int. Med. **52**, 242—254 (1960).

Russel, J. G. B.: Pneumocystis pneumonia associated with agammaglobulinaemia. Arch. Dis. Child. **34**, 338—341 (1959).

Salomonsen, L.: Granulocytopenia in children. Acta paediat. (Uppsala) **35**, 189 (1948).

Sandkühler, S., u. K. Seitzer: Schweiz. med. Wschr. **82**, 103 (1952).

Stefanini, M., R. H. Mele and D. Skinner: Transitory Congenital Neutropenia. A new Syndrome. Amer. J. Med. **25**, 749—758 (1958).

Ström, J.: Acta paediat. (Uppsala) **38**, 590—592 (1955).

Thomsen, O.: Über die Existenz den 4 Landsteiner Gruppen beigeordneter und untergeordneter Blutgruppen. Z. Immun.-Forsch. **57**, 301—319 (1928).

Tobler, W., u. E. Buser-Plüss: Beobachtungen in einem Fall von chron.myelogener hochgradiger Neutropenie mit monocytärer Reaktion. Ann. paediat. (Basel) **159**, 258—281 (1942).

Tullis, J. L.: Blood Cells and Plasma Proteins. Acad. Pr. Im 1953.

Vahlquist, B., et N. Anjou: Granulocytopenie chronique bénigne. Acta haemat. (Basel) **8**, 199—205 (1952).

Vrtilek, M. R.: Das Bild der chron. Granulocytopenie im Kindesalter. Helv. paediat. Acta **7**, 207—228 (1952).

Zimányi, J., u. P. Beranyai: Hypoglobulinämisches Syndrom im Kleinkindesalter. Ann. paediat. (Basel) **188**, 16—29 (1957).

Professor Dr. Fr. Koch, Gießen, Klinikstraße 28, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 255—264 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. U. Köttgen)

Zur Windkesselelastizität im frühen Kindesalter*

Von

Fritz Graser

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. Januar 1961)

Die letzten 10 Jahre brachten eine merkliche Erweiterung unserer Kenntnisse über den Kreislauf im Kindesalter. Dabei wurden die hämodynamischen Verhältnisse während der ersten Lebensjahre genauer erfaßt. Zu diesem Fortschritt trugen *sphygmographische Untersuchungen* wesentlich bei. Durch ihre Ergebnisse kennen wir heute nicht nur die Größen für das Schlag- und Minutenvolumen im frühen Kindesalter, sondern auch die zugehörigen Werte für den elastischen wie peripheren Widerstand im arteriellen System. Es war zwar zu erwarten, daß bei Säuglingen entsprechend 1. der Herz-, Körper- und Stoffwechselgröße das Schlag- und Minutenvolumen sehr klein, 2. dem kleinen Windkesselraum der Volumenelastizitätskoeffizient E' groß und 3. der geringen Gefäßverzweigung der periphere Strömungswiderstand hoch sein würden. Die Resultate der physikalischen Kreislaufanalyse nach Wezler u. Böger[27] bestätigten nicht nur diese Annahme vollauf, sondern gewährten darüber hinaus noch näheren Aufschluß über die Dynamik des arteriellen Systems in den ersten Lebensjahren. Dies gilt besonders im Hinblick auf den arteriellen Windkessel, auf dessen modifizierte Funktion im frühen Kindesalter die eigenen Bestimmungen der Pulswellengeschwindigkeit an Säuglingen erstmals hinwiesen[11].

Bevor hier das Verhalten des Windkessels im Rahmen der arteriellen Kreislaufdynamik junger Kinder besprochen wird, sei es noch gestattet, einleitend diese zentrale Gefäßfunktion zu charakterisieren, d. h. ihren Einfluß auf die Blutzirkulation herauszustellen. Die besondere Rolle der herznahen Arterien vom elastischen Typ — ihre Windkesselwirkung nach E. H. Weber — ist dadurch gegeben, daß sie sich unter dem raschen Druckanstieg bei ihrer Füllung während der stoßweisen Austreibung des Blutes aus der linken Kammer verhältnismäßig stark dehnen und damit zunächst einen Teil des in der Systole aufgenommenen Schlagvolumens speichern und dann dank ihrer Elastizität während der Diastole weiterleiten. Mit anderen Worten ausgedrückt, verwandeln die großen elastischen Arterien die pulsierende Blutförderung des Herzens in das Gefäßsystem in einen fortlaufenden Abstrom in die Peripherie. Diese Funktion der herznahen Arterien, insbesondere der Aorta, hat

* Die Arbeit wurde Herrn Professor Dr. med. K. Wezler zum 60. Geburtstag gewidmet und im Manuskript überreicht.

bekanntlich FRANK[8] genauer erfaßt und in Verbindung mit der Pulswellenlehre näher gekennzeichnet[9, 10]. Dabei hat FRANK zur Charakterisierung des arteriellen Windkessels den Differenzenquotienten von Druck- zu Volumenänderung als Volumelastizitätskoeffizient E' herausgestellt. Dieser Kouffizient läßt sich in weitgehender Annäherung, wie FRANK weiter nachweisen konnte, durch den Quotienten aus Elastizitätsmodul zu Volumen erfassen:

$$E' = \frac{x}{V}$$

Da zum einen der Volumelastizitätsmodul nach FRANK durch das Quadrat der Pulswellengeschwindigkeit *(c)* mit der Massendichte des Blutes *(ϱ)* bestimmt werden kann und zum anderen das wirksame Windkesselvolumen sich nach WEZLER u. BÖGER[27, 28] durch den 4. Teil der Wellenlänge des arteriellen Systems, d. h. dem Produkt von Pulswellengeschwindigkeit *(c)* und Grundschwingungsdauer T_f des arteriellen Pulses, multipliziert mit dem Aortenquerschnitt Q ermitteln läßt, ergibt sich folgende Gleichung zur Berechnung des Elastizitätskoeffizienten:

$$E' = \frac{c^2 \cdot \varrho}{1/4 \cdot c \cdot T_f \cdot Q}$$

bzw.

$$E' = \frac{4\,c \cdot \varrho}{T_f \cdot Q}$$

Nach diesem kurzen Hinweis auf die kreislaufmechanische Beschreibung des Volumelastizitätskoeffizienten soll nun die *Besonderheit des arteriellen Windkessels im frühen Kindesalter* besprochen werden.

Das eigenartige Verhalten des arteriellen Windkessels bei jungen Kindern zeichnete sich erstmals ab, als eigene Untersuchungen über die Pulswellengeschwindigkeit bei Säuglingen zu dem Resultat führten[11], daß die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Pulses in der Aorta bzw. zwischen der Arteria carotis und der Arteria femoralis im 1. Lebensjahr normalerweise in der Ruhe höher liegt als in der weiteren Kindheit. Dieses Ergebnis, das einen Unterschied zum Verhalten der PWG in den Armarterien bei Säuglingen nach den Befunden von ROMINGER u. MEYER[18] anzeigt, wurde von KEUTH u. PEUSQUENS[15] bestätigt. Die Ruhewerte für die PWG gesunder Säuglinge schwanken im ersten Trimenon mit Ausnahmen in den ersten Lebenstagen zwischen 650 und 560 cm/sec bei einem Mittel von 620 cm/sec, wie sich aus weiteren eigenen Untersuchungen ergab. Die PWG nimmt dann im Verlauf der ersten 5—6 Lebensjahre ab und beträgt bei 6jährigen Kindern im Mittel 420 cm/sec. Die Alterskurve der Wellengeschwindigkeit stimmt in ihrem weiteren Verlauf mit der von WEZLER u. STANDL[30], s. a. [4, 31] und [5], weitgehend überein (Abb. 1).

Der stärkste Abfall der PWG im Vorschulalter fällt, wie Abb. 1 zeigt, in das 1. Lebensjahr. Im Vergleich dazu ist die Abnahme der PWG zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr sehr gering. Daher erscheint es verständlich, daß BOLT u. KLANTE[5] die Veränderungen der Wellengeschwindigkeit in dieser Altersperiode wegen ihrer Geringfügigkeit nicht beachtet haben. Dagegen läßt sich die Sonderstellung der hohen Werte der

PWG bei Säuglingen, die denen von Erwachsenen in der 3.—4. Lebensdekade entsprechen, nicht übersehen. Die hohe PWG im frühen Kindesalter in der Aorta ist kaum mit der früher verbreiteten Vorstellung von der größeren Dehnbarkeit der Gefäße bei jungen Kindern zu vereinbaren und stellt, von der Kreislaufmechanik aus betrachtet, einen recht interessanten Befund dar, zumal wenn man die PWG im Hinblick auf die Wellenlänge im arteriellen System und vor allem im Hinblick auf den Elastizitätsmodul berücksichtigt. Dazu sei an die vorstehende Bestimmungsgleichung für den Volumelastizitätskoeffizienten E' erinnert.

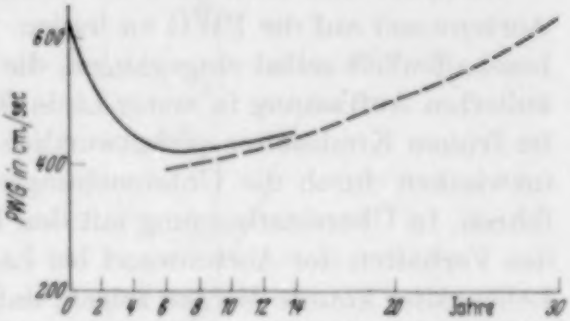


Abb. 1. Die Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta als Funktion des Lebensalters. Nach Graser ——, nach Wezler — —

Zuerst soll hier die hohe Pulswellengeschwindigkeit im Hinblick auf die Wandelastizität des arteriellen Windkessels zur Diskussion stehen. Nach den vorliegenden Resultaten muß man bei Säuglingen mit einem großen Elastizitätsmodul rechnen, da dieser dem Quadrat der PWG multipliziert mit der Dichte des Blutes entspricht[10]. Bedenkt man nun, daß nach Wezler[25] die Wellengeschwindigkeit vom Dicken-Radiusverhältnis, vom intraarteriellen Druck und von dem Modul für die Querdehnung, d. h. von der Wandbeschaffenheit und dem Kontraktionszustand der Muscularis abhängt, so ist in diesem Zusammenhang zu prüfen, welche dieser Faktoren für die hohe PWG im frühen Kindesalter maßgebend sind.

Die Annahme einer Veränderung des Dicken-Radiusverhältnisses im Verlaufe der Kindheit, insbesondere während des Vorschulalters, erscheint nach den Angaben im einschlägigen Schrifttum nicht ausreichend begründet. Zwar hat Meyer[16] auf Grund von Untersuchungen an Längsschnitten der Aortenwand eine Abnahme der relativen Wanddicke in den ersten Lebensjahren postuliert, doch erscheint es fraglich, ob damit die älteren Messungen von Kani[14] widerlegt sind. Nach den Angaben von Kani kann man in Verbindung mit den Bestimmungen der Aortenweite von Beneke[2] und Suter[22] einen Rückgang der Dicken-Radiusrelation im frühen Kindesalter nicht feststellen. Unter diesen Umständen muß es offen gelassen werden, ob die PWG im 1. Lebensjahr durch eine relativ größere Wanddicke der Aorta mitbestimmt wird.

Das Verhalten des intraarteriellen Druckes im frühen Kindesalter dürfte schwerlich mit der hohen PWG in Beziehung zu bringen sein. Bekanntlich bedingt nur ein zunehmender oder hoher Blutdruck eine große Wellengeschwindigkeit, wenn man von dem hier nicht in Frage stehenden

recht problematischen Auswirkungen sehr niederer Drucke auf die PWG bzw. Elastizität der Aorta, wie sie von Wagner u. Kapal[23] beschrieben wurden, einmal absieht. Da der Blutdruck bei Säuglingen normalerweise niederer ist als im weiteren Leben, aber keineswegs abnorm tief liegt, kann man feststellen, daß der intraarterielle Druck nicht am Zustandekommen der hohen PWG in den ersten Lebensjahren beteiligt ist.

Es bleibt nun noch nach dem Einfluß des elastischen Verhaltens der Aortenwand auf die PWG zu fragen. Dabei sei zunächst auf die Wandbeschaffenheit selbst eingegangen, die nach der eigenen schon früher geäußerten Auffassung in erster Linie für die hohe Wellengeschwindigkeit im frühen Kindesalter verantwortlich sein dürfte. Diese Hypothese hat inzwischen durch die Untersuchungen von Meyer[16] eine Stützung erfahren. In Übereinstimmung mit den Befunden von Rollhäuser[17] über das Verhalten der Aortenwand bei Längsdehnung in Abhängigkeit vom Lebensalter konnte Meyer zeigen, daß die Leichenaorta von Säuglingen dem Füllungsdruck weniger nachgibt als Aortenpräparate von älteren Kindern und daß das Speichervolumen im Verhältnis zum Fassungsvolumen im 1. Lebensjahr am kleinsten ist. Der hohe Elastizitätsmodul der Aorta im frühen Kindesalter beruht nach Meyer auf der großen Materialreserve des Gefäßes, die darin zum Ausdruck kommt, daß beim Säugling das auf 1 g Aortenwand kommende Fassungsvolumen nur halb so groß ist wie in der 2. Lebensdekade. Damit läßt sich die Feststellung Dragendorffs[7] gut vereinbaren, daß die Zahl der elastischen Lamellen in der Aorta von der ersten Lebenszeit an konstant bleibt. Damit dürfte der Nachweis erbracht sein, daß die Wandbeschaffenheit der großen herznahen Gefäße für den hohen Elastizitätsmodul des arteriellen Windkessels und die große PWG im frühen Kindesalter bestimmend ist.

Im Zusammenhang mit dem Elastizitätsmodul bzw. der Wellengeschwindigkeit verdient nach den grundlegenden Untersuchungen von Wezler u. Böger[29] auch der Kontraktionszustand der Muscularis eine besondere Beachtung. Nach der von Wezler u. Böger entwickelten Theorie liegen die Verhältnisse dabei jedoch nicht so einfach, wie dies gelegentlich angenommen wird. Nur eine sehr starke Kontraktionssteigerung führt nach den Untersuchungen von Wezler u. Böger zur Erhöhung des Moduls bzw. der PWG, während mittlere Kontraktionszunahmen mit einer Abnahme des Elastizitätsmoduls einhergehen. Die Berücksichtigung der Muscularisкontraktion, auf die auch Keuth u. Peusquens[15] mit dem Hinweis auf den erhöhten Sympathicotonus im frühen Kindesalter in diesem Zusammenhang aufmerksam machten, ist indessen bei der Interpretation des hohen Volumelastizitätsmoduls des arteriellen Windkessels im Säuglingsalter äußerst problematisch. Nach den bisherigen eigenen Untersuchungen lassen sich, abgesehen vom Entspannungskollaps, nur bei normotonen Sinusbradykardien in Einzel-

fällen Senkungen der PWG bis zu 15% unter die individuellen Normwerte nachweisen. Die Deutung dieser Befunde im Hinblick auf den Kontraktionszustand der Muscularis erscheint schwierig. Bei aller Zurückhaltung darf man aus solchen Abnahmen der PWG und damit des Elastizitätsmoduls wohl doch annehmen, daß der hohe Modul mit Werten zwischen 450000 und 350000 dyn/cm² im 1. Lebensjahr (Abb. 2) noch

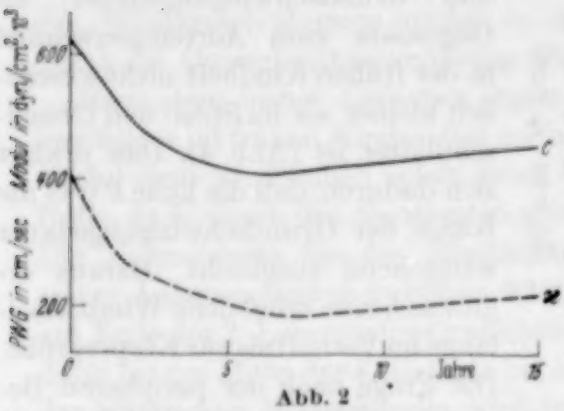


Abb. 2

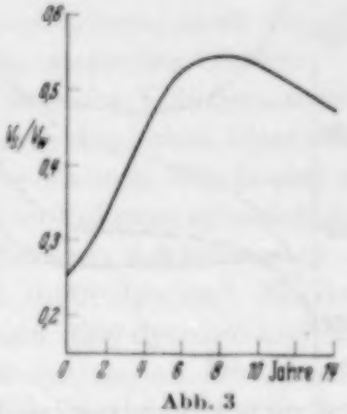


Abb. 3

Abb. 2. Pulswellengeschwindigkeit und Volumelastizitätsmodul im Kindesalter. PWG (*c*) ———, Modul (*x*) — — —

Abb. 3. Das Verhalten des Quotienten Windkessel- zu Schlagvolumen im Kindesalter

einen Spielraum nach unten in Verbindung mit Veränderungen der Kreislaufeinstellung besitzt. Diese Möglichkeit der Senkung des Volumelastizitätsmoduls muß zumindest als zweckmäßig angesehen werden, denn sonst hätte der Säugling nicht die Fähigkeit, ohne Blutdruckänderungen Dehnbarkeit und Speicherkapazität seines Windkessels zu erhöhen. Nach den eigenen Erfahrungen kommen allerdings Steigerungen der PWG bzw. des Elastizitätsmoduls im 1. Lebensjahr sehr viel häufiger als Senkungen vor, besonders bei zentralen Alterationen und Hypovolämien (z. B. bei der Säuglingstoxikose). In Extremfällen kann es dabei zu Steigerungen der PWG bis zu 100% und zu Erhöhungen des Volumelastizitätsmodul um ein Mehrfaches gegenüber der Norm kommen. Diese Steigerungen des Elastizitätsmoduls dürften im wesentlichen auf einer Änderung der Muscullariskontraktion beruhen, da der Blutdruck bei diesen Kreislaufdrosselungen (Spannungskollaps) meist keine stärkeren Veränderungen aufweist. Ob dabei noch zusätzlich eine Abnahme des Aortenquerschnitts und damit des Dicken-Radiusverhältnisses im Spiele ist, läßt sich zur Zeit nicht absehen. Die Zunahme der PWG und des Elastizitätsmoduls bei pathologischen Kreislaufdrosselungen erscheint im Hinblick auf die Hämodynamik, nämlich die Abstimmung zwischen dem reduzierten Schlagvolumen und dem gesteigerten peripheren Widerstand ausgesprochen zweckmäßig.

An dieser Stelle gilt es noch, dem Volumen bzw. der Länge des arteriellen Windkessels Beachtung zu schenken. Selbstverständlich muß der

Windkessel im frühen Kindesalter in Übereinstimmung mit der Körpergröße klein sein. Doch ist der Windkesselraum im Verhältnis zum Schlagvolumen (Abb. 3) in den ersten Lebensjahren nicht klein. Dies liegt daran, daß die Wellenlänge des arteriellen Systems, also das Produkt aus Pulswellengeschwindigkeit und Grundschwingungsdauer, im Gegensatz zum Aortenquerschnitt in der frühen Kindheit nicht wesentlich kleiner als im Spiel- und Grundschulalter ist (Abb. 4). Dies erklärt sich dadurch, daß die hohe PWG die Kürze der Grundschwingungsdauer weitgehend ausgleicht. Daraus ergibt sich eine erhebliche Windkesselläge im Verhältnis zur Körpergröße. Die Frage nach der peripheren Begrenzung des arteriellen Windkessels gewinnt damit auch in diesem Zusammenhang besonderes Interesse. Es sei hier nur daran erinnert, daß zuerst WEZLER u. BÖGER[27] und nach ihnen noch eine Reihe weiterer Autoren (ROTTER u. ROTTMANN[19], WETTERER u. PIEPER[24] und BICK u. JUNGMANN[3]) die Windkesselläge auf Grund ihrer Untersuchungen als funktionelle Größe verstanden, die sich nicht vom anatomischen Substrat her interpretieren läßt. Bei der Diskussion der Windkesselläge im frühen Kindesalter wird man in Zukunft dem Problem der Arterienelastizität verstärkte Aufmerksamkeit zuwenden müssen. Möglicherweise spielt dabei auch die Dehnbarkeit der großen Arterien vom elastischen Typ an der oberen Körperhälfte eine Rolle. Doch soll an dieser Stelle den noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen zu dieser Frage nicht vorgegriffen werden. Es sei nur darauf aufmerksam gemacht, daß ROMINGER u. MEYER[18] eine Zunahme der PWG im Arm während des

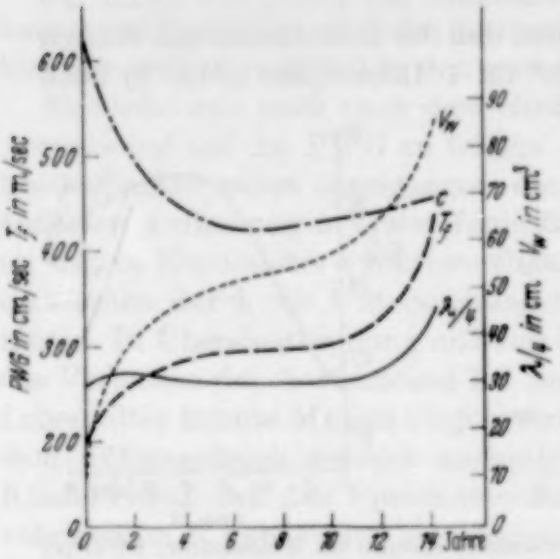


Abb. 4. Der Verlauf von Pulswellengeschwindigkeit (c), Grundschwingungsdauer (Tf), Windkesselläge ($\lambda/4$) und Windkesselvolumen (V_w) im Kindesalter. PWG (c) ——·——, Tf – – – –, $\lambda/4$ ———, V_w ·····

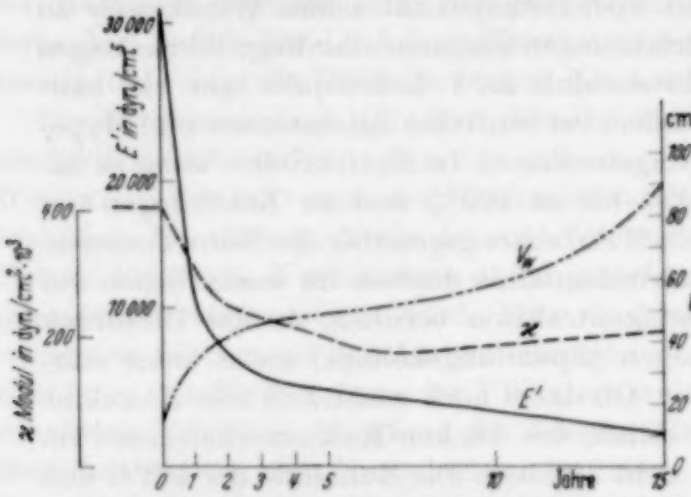


Abb. 5. Elastizitätsmodul (x), Windkesselvolumen (V_w) und Volumelastizitätskoeffizient E' im Kindesalter

frühen Kindesalters nachgewiesen haben und daß sich dieses Resultat durchaus bestätigen läßt. Im übrigen zeigt ein Vergleich des von MEYER[16] gemessenen Füllungsvolumens der Aorta mit den von KEUTH u. PEUSQUENS[15] ermittelten Windkesselvolumina im Säuglingsalter, daß vor allem im 1. Lebensjahr der wirksame Windkesselraum beträchtlich größer als das Aortenvolumen ist. Man kann also feststellen, daß der Windkessel im frühen Kindesalter relativ groß ist. Die Zunahme des Windkesselvolumens erfolgt in den ersten Lebensjahren vor allem durch die Querschnittserweiterung der großen elastischen Gefäße.

Nach dem bisher Gesagten ergibt sich, daß der Volumelastizitätskoeffizient im frühen Kindesalter vor allem durch den hohen Elastizitätsmodul groß ist. Freilich spielt dabei auch der kleinere Windkessel eine Rolle, da E' durch den Quotienten aus Modul zu Volumen ermittelt wird. Die Normalwerte für den Elastizitätskoeffizienten schwanken in den ersten Lebensmonaten zwischen 32000 und 16000 dyn/cm². Sie liegen am Ende des 2. Lebensjahres zwischen 6000 und 7000 dyn/cm² und fallen dann bis zur Mitte der 3. Dekade bis auf 2000 dyn/cm² ab. Die Abnahme des elastischen Widerstandes wird in der Kindheit zunächst in erster Linie durch den Rückgang des Elastizitätsmoduls bestimmt, vom Spielalter an aber vorwiegend von der Vergrößerung des Windkessels getragen. Die damit gegebene Charakterisierung des Volumelastizitätskoeffizienten des arteriellen Systems kommt in der Abb. 5 klar zum Ausdruck.

Der hohe elastische Widerstand, der die geringe Dehnbarkeit des arteriellen Windkessels im Verhältnis zu dessen Volumen zum Ausdruck bringt, ist im Hinblick auf das sehr kleine Schlagvolumen, das vor allem auch in Relation zum Windkesselraum minimal ist, wie die Abb. 3 zeigt, hämodynamisch geradezu erforderlich. Denn nur durch einen straffen, um nicht zu sagen recht starren Windkessel ist die Möglichkeit gegeben, daß trotz des geringen Bluteinwurfes ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Durchfluß- und Speichervolumen zustande kommt. Wenn man nach den Befunden von ADAMS u. LIND[1], KEUTH u. PEUSQUENS[15], BREHM[6] und GRASER[12] für das Schlagvolumen im 1. Trimenon 2,7 bis 5,0 cm³ veranschlagt, so ergibt sich unter Berücksichtigung des wirksamen Windkesselraumes, der nahezu doppelt so groß wie das Aortenvolumen ist, nach den Versuchen von SIMON u. MEYER[20] eine überraschende Übereinstimmung in der Größe des Speicher- und Durchflußvolumens. Mit anderen Worten läßt sich sagen, daß durch den hohen elastischen Widerstand einen während Systole und Diastole gleichmäßig verteilten Abstrom des Blutes in die peripheren Gefäße vermittelt. Ungeachtet des relativ großen Windkesselvolumens ist damit die von WEZLER u. BÖGER[27, 28] in ihrer kreislaufmechanischen Bedeutung erkannte Gleichheit von Durchfluß- und Speichervolumen schon vom Säuglings-

alter an realisiert. Dies zu unterstreichen erscheint hinsichtlich der Anwendung der physikalischen Kreislaufanalyse nach WEZLER u. BÖGER[27] im frühen Kindesalter wichtig. In diesem Zusammenhang sei noch darauf hingewiesen, daß die Übereinstimmung der beiden Anteile des Schlagvolumens auch bei einer starken Einschränkung des Förder- und Zeitvolumens im 1. Lebensjahr durch eine beträchtliche Steigerung des Moduls für die Querdehnung und damit des elastischen Widerstands weitgehend aufrechterhalten wird, wie aus den eigenen Untersuchungen bei Kindern mit Toxikosesyndrom hervorgeht.

Es würde hier zu weit führen, auf die wichtige Rolle des elastischen Widerstands in der Pressoregulation näher einzugehen, die bekanntlich WEZLER u. GOYERT[31] sehr klar herausgearbeitet haben. Das Studium der Wechselbeziehungen zwischen Schlagvolumen, Windkesselkapazität, elastischem Widerstand und Blutdruck kann sicher im Hinblick auf den Wandel der Funktionsausrichtung des kardiovasculären Systems im Verlaufe der Kindheit in Zukunft stärkere Beachtung beanspruchen. Bei dem relativ kleinen Schlagvolumen im Säuglingsalter muß man die Möglichkeit einer geringen Sinusentlastung in Erwägung ziehen. Auf diese Weise könnte man gegebenenfalls zu einem besseren Verständnis der regulativen Verstärkung des elastischen Widerstandes und damit der verhältnismäßig großen Blutdruckamplitude im frühen Kindesalter kommen.

Der hohe Volumelastizitätskoeffizient E' übertrifft im frühen Kindesalter nach den Ergebnissen von KEUTH u. PEUSQUENS[15] den peripheren Gesamtwiderstand W. Damit ergibt sich ein hoher E'/W-Quotient, also eine starke Dämpfung des arteriellen Systems im Sinne von WEZLER u. BÖGER[27]. Die damit gekennzeichnete große Rückstellkraft des Windkessels (SINN[21]) ist in erster Linie für die periphere Zirkulation während der Diastole von Belang, wie dies schon WEZLER u. BÖGER[27] betonten. Der hohe elastische Widerstand und der große Dämpfungsfaktor sind in den ersten Lebensjahren nicht Ausdruck eines Elastizitätshochdrucks im Sinne von WEZLER u. BÖGER[27], sondern Folge einer optimalen Einstellung der Hämodynamik bei sehr kleinem Schlagvolumen im Dienste der Pressoregulation. Das elastische Verhalten des arteriellen Windkessels fügt sich demnach in die durch das kleine Schlag- und Minutenvolumen und den hohen Strömungs-

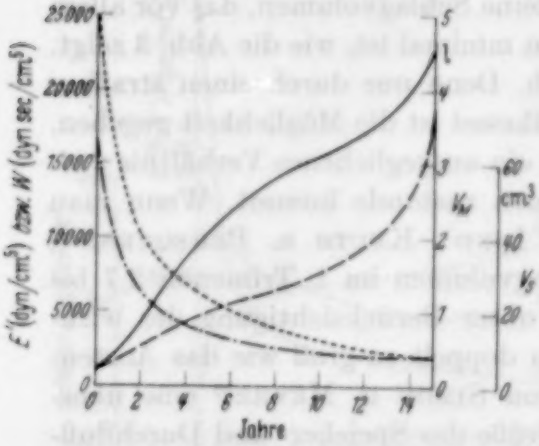


Abb. 6. Die Kreislaufgrößen im Kindesalter. Schlagvolumen (V_s) ———, Minutenvolumen (V_m) — — —, E' · · · · ·, Widerstand (W) —·—·—

widerstand charakterisierte physiologische Zentralisation des Kreislaufs während der frühen Kindheit ausgesprochen zweckmäßig ein (Abb. 6). Die modellmäßige Ähnlichkeit des Kreislaufes in den ersten Lebensjahren wird trotz des recht unterschiedlichen Verhaltens der maßgebenden hämodynamischen Faktoren gegenüber dem Erwachsenen gewahrt. Der hohe elastische Widerstand, der große Volumelastizitätsmodul und der relativ große Windkesselraum fügen sich in diesen Rahmen hinsichtlich der Blutdruckabstimmung zwanglos ein. Der Begriff der Modellähnlichkeit der Frankschen Schule, insbesondere von Wezler u. Böger[27], der im Hinblick auf das Funktionsziel des Kreislaufs, nämlich die Blutversorgung zu verstehen ist, läßt erkennen, daß die Funktionseinheit des kardiovasculären Systems während des Wachstums in besonders rationeller Weise gewahrt bleibt. Von der physiologischen Zentralisation entwickelt sich der Kreislauf im Verlaufe der Kindheit bis hin zur Entspannung in der Pubertät[13]. An dieser harmonischen Entfaltung des Herz-Gefäß-Systems bei annähernd gleichbleibendem bzw. nur leicht ansteigendem arteriellem Mitteldruck hat das elastische Verhalten des Windkessels großen Anteil.

Zusammenfassung

Man kann feststellen, daß die Elastizität des arteriellen Windkessels im frühen Kindesalter entsprechend der sehr hohen Pulswellengeschwindigkeit durch einen großen elastischen Widerstand gekennzeichnet ist. Dieser hohe Volumelastizitätskoeffizient kommt nicht durch das kleine Windkesselvolumen, das infolge der großen Wellenlänge des arteriellen Systems keineswegs besonders klein ist, allein zustande, sondern wird vor allem durch den großen Volumelastizitätsmodul bestimmt. Für dieses besondere elastische Verhalten des Windkessels in den ersten Lebensjahren, das sich zweckmäßig in die Abstimmung der hämodynamischen Faktoren einfügt, dürfte in erster Linie die Wandbeschaffenheit der großen elastischen Gefäße und in zweiter Linie die Pressoregulation verantwortlich sein.

Literatur

[1] Adams, F. H., and J. Lind: Pediatrics **19**, 431 (1957).
[2] Beneke, F. W.: Schr. Marburger Gesellschaft zur Beförderung der Naturwissenschaften, Kassel 1879.
[3] Bick, H. D., u. H. Jungmann: Z. Kreisl.-Forsch. **44**, 81 (1955).
[4] Böger, A., u. K. Wezler: Z. Kreisl.-Forsch. **28**, 553 (1936).
[5] Bolt, W., u. W. Klante: Z. Kreisl.-Forsch. **36**, 374 (1944).
[6] Brehm, H.: Unveröffentlichte Untersuchungen.
[7] Dragendorff, O.: Handbuch der Anatomie des Kindes, Bd. II. München: J. F. Bergmann 1938.
[8] Frank, O.: Z. Biol. **37**, 483 (1899); **46**, 441 (1905).
[9] — Z. Biol. **71**, 256 (1920).

[10] Frank, O.: Z. Biol. **71**, 271 (1920).
[11] Graser, F.: Klin. Wschr. **31**, 135 (1953).
[12] — Klin. Wschr. **31**, 816 (1953); Ann. paediat. (Basel) **184**, 65 (1955).
[13] — in F. Linneweh: Die physiologische Entwicklung des Kindes. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
[14] Kani, I.: Virchows Arch. path. Anat. **201**, 45 (1910).
[15] Keuth, U., u. M. Peusquens: Z. Kinderheilk. **78**, 379 (1956).
[16] Meyer, W. W.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **24**, 15 (1958).
[17] Rollhäuser, H.: Morph. Jb. **93**, 170 (1954).
[18] Rominger, E., u. H. Meyer: Z. Kinderheilk. **52**, 577 (1932).
[19] Rotter, W., u. I. Rottmann: Arch. Kreisl.-Forsch. **18**, 76 (1952).
[20] Simos, E., u. W. W. Meyer: Klin. Wschr. **36**, 424 (1958).
[21] Sinn, W.: Abh. Akad. Wiss. u. d. Lit. 1956, Nr. 11.
[22] Suter, F.: Naunyn-Schmiedebergs-s Arch. exp. Path. Pharmak. **39**, 289 (1897).
[23] Wagner, R., u. E. Kapal: Klin. Wschr. **30**, 1 (1952).
[24] Wetterer, E., u. H. Pieper: Z. Biol. **106**, 23 (1953).
[25] Wezler, K.: Z. Kreisl.-Forsch. **27**, 721 (1935).
[26] — Z. Altersforsch. **3**, 199 (1942).
[27] — u. A. Böger: Ergebn. Physiol. **41**, 291 (1939).
[28] — — Z. Kreisl.-Forsch. **28**, 391 (1936).
[29] — — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **180**, 381 (1936).
[30] — — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **184**, 482 (1937).
[31] — u. K. Goyert: Z. Kreisl.-Forsch. **29**, 241 (1937).
[32] — u. R. Standl: Z. Biol. **97**, 265 (1936).

Professor Dr. Fritz Graser, Universitäts-Kinderklinik, Mainz

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 265—276 (1961)

Aus dem Institut für technische Hygiene und Mikrobiologie der Technischen Hochschule Dresden und dem Hygiene-Institut der Medizinischen Akademie Dresden „Carl Gustav Carus" (Direktor: Prof. Dr. med. W. Ahrens)

Sind die im Darm des mit Muttermilch ernährten Säuglings vorherrschenden Bifidusbakterien als nützliche Vitaminlieferanten für den Säuglingsorganismus anzusehen?

Von

Sigrid Liebscher

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. November 1960)

In den Faeces von Säuglingen, die mit Frauenmilch ernährt werden, dominiert Lactobacillus bifidus, während andere Keimarten nur zu einem ganz geringen Prozentsatz an der Darmflora des natürlich ernährten Säuglings beteiligt sind. Demgegenüber sollen Bifidusbakterien — nach der bisher von vielen Autoren vertretenen Lehrmeinung — im Stuhl von künstlich ernährten Kindern und von Erwachsenen nicht vorhanden sein. Unter Anwendung neuzeitlicher Kulturmethoden konnte diese Keimart jedoch auch beim Erwachsenen bzw. künstlich ernährten Säugling regelmäßig und — gemessen an der artmäßigen Zusammensetzung der Gesamtdarmflora — in einem relativ hohen Prozentsatz (etwa 80%) nachgewiesen werden (Haenel[8, 9, 13]). Aus diesen Untersuchungsbefunden geht hervor, daß es sich bei der artmäßigen Zusammensetzung der Darmflora bei den Brustmilchkindern bzw. den künstlich ernährten Säuglingen und Erwachsenen nicht um qualitative, sondern lediglich um quantitative Unterschiede handelt.

Hinsichtlich der *Keimbesiedlung des Säuglingsdarmes* besteht im allgemeinen Einigkeit darüber, daß für das Wohlergehen des Säuglings eine möglichst einheitlich aus Lactobacillus bifidus bestehende Darmflora das Wünschenswerte ist. Hinsichtlich der Begründung bezüglich der günstigen Wirkung der Bifidusflora auf das Wohlergehen und Gedeihen des Säuglings weichen allerdings die Meinungen der verschiedenen Autoren voneinander ab. So betrachtet z. B. Petuely auf Grund empirischer Erfahrungen das Vorhandensein einer in erster Linie aus Bifidusbakterien zusammengesetzten Darmflora beim Brustmilchkind als wichtiges Kriterium für die Gesundheit des Säuglings. Diese als physiologisch angesehene Darmflora verschwindet nämlich, wenn das Befinden des Säuglings z. B. durch banale Infekte gestört wird, um erst in der Rekonvaleszenz in reiner Form wieder aufzutreten. Im Gegensatz zu dieser Ansicht weisen andere Autoren der Bifidusflora eine direkte Bedeutung für den Säuglingsorganismus zu. Sie sehen in dem Überwiegen von Lb. bifidus in dem bakteriell besiedelten Teil des Darmkanals nicht nur einen

gesundheitlichen Indicator, sondern sie messen darüber hinaus diesen Keimen die Rolle eines für den Wirtsorganismus wichtigen und nützlichen Symbionten zu. In diesem Sinne wird u. a. der Bifidusflora eine wichtige Funktion bei der Infektionsabwehr des Säuglings zuerkannt. Es konnte nämlich festgestellt werden, daß nicht nur enterale Infektionen (z. B. Dyspepsiecolienteritis), sondern auch Infektionen der oberen Luftwege und des Mittelohres beim künstlich ernährten Säugling häufiger auftreten als beim natürlich ernährten Säugling (ADAM[1], ROBINSON[27]). In diesem Zusammenhang gewinnen die Befunde von THURAU[30] eine besondere Bedeutung. Der genannte Autor konnte feststellen, daß bei Vorhandensein einer Bifidusflora im Darm des Säuglings die Aminosäureverwertung eine bessere ist als bei Vorhandensein einer Mischflora. Bei gleicher Eiweißernährung stehen daher dem Säugling, dessen Darmkanal mit Lb. bifidus besiedelt ist, mehr Aminosäuren zur Verfügung.

Mit besonderer Aufmerksamkeit hat man auch die Frage verfolgt, ob und gegebenenfalls in welchem Umfang die *Bifidusbakterien als Vitaminlieferanten* für den Säuglingsorganismus in Betracht kommen.

Hinsichtlich der Beantwortung dieser Fragen finden sich in dem früheren Schrifttum zwar eine Reihe von Vermutungen, aber kaum irgendwelche experimentelle Unterlagen, die diese Ansichten abzustützen vermögen. So soll u. a. nach STEFF, KÜHNAU u. SCHROEDER[29] beim Säugling mit Frauenmilchernährung die enterale Thiaminsynthese eine größere Rolle spielen als beim Erwachsenen. Aus diesem Grunde werden bei Brustmilchkindern — obwohl die Frauenmilch an Thiamin ärmer ist als die Kuhmilch und der Gehalt bei thiaminarmer Ernährung der Mutter auf Null absinken kann — keine Thiaminmangelerscheinungen beobachtet. Die von REICHELT[25, 26] bzw. BOVENTER[3] vorgelegten Arbeiten, in denen sie über den Thiamingehalt bzw. den Riboflavingehalt in der Bakterientrockensubstanz berichten, können in dieser Hinsicht kaum als Beweis für die Vitaminsynthese der Bifidusbakterien angesehen werden, da sie die Keime in vitaminhaltiger Nährlösung kultivierten. Die in der Trockensubstanz ihrer Kulturkeime nachgewiesenen Vitaminmengen können demzufolge von diesen aus dem Nährmedium aufgenommen worden sein. Abgesehen davon fehlt der Nachweis, daß die Keime die entsprechenden Vitamine an das Nährmedium abgegeben haben. Die vorliegende Arbeit hat es sich daher zum Ziel gesetzt, dem *Problem der Bedeutung der Bifidusflora für den Vitaminhaushalt des mit Frauenmilch ernährten Säuglings* nachzuspüren und festzustellen, ob und in welchem Umfang B-Vitamine von Lb. bifidus synthetisiert und an das umgebende Medium abgegeben werden. Bei der Bearbeitung der Fragestellung erschien es von vornherein klar, daß eine endgültige Lösung aller damit im Zusammenhang stehenden Probleme nicht zu erwarten war. Hiergegen spricht einmal die Tatsache, daß sich auch beim natürlich ernährten Säugling im Darm keine absolute Reinkultur von Lb. bifidus vorfindet — zum anderen die Vielzahl der biologischen Varianten, die innerhalb der Bifiduspecies vorkommen (DEHNERT[4, 5]), wie schließlich auch die Tatsache, daß die im Darm von Lb. bifidus synthetisierten Vitamine nur in dem Umfang dem Säuglingsorganismus zugute kommen, in welchem diese Vitamine von der Darmwand resorbiert werden.

Die *vorliegenden Untersuchungen* wurden mit Bifidusstämmen durchgeführt, die aus den Faeces von Brustmilchkindern und mit Frauenmilch

ernährten Frühgeburten isoliert worden waren. Bei der Untersuchung der für die Isolierung der Stämme benötigten Stuhlproben fiel auf, daß die Darmflora der Frühgeburten relativ arm an Bifiduskeimen war und daß sich bei den Probanden dieser Gruppe häufig Hefezellen in den Faeces vorfanden. Da sich zur Zeit für diese unterschiedliche Keimbesiedlung des Darmes von normalen Säuglingen gegenüber derjenigen von Frühgeburten nur Vermutungen abgeben lassen, sei hier auf eine Diskussion der vermutlichen Kausalzusammenhänge verzichtet.

Die aus den Säuglingsstühlen isolierten Lb. bifidus-Stämme wurden in reinen synthetischen Nährlösungen gezüchtet, die in dem einem Fall frei von jeden B-Vitaminen waren, im anderen Fall jedoch entsprechende Vitaminzusätze enthielten. Mit dieser Versuchsanordnung sollte geprüft werden, ob die Bifidusbakterien B-Vitamine aus der Nährlösung aufnehmen oder im Gegenteil auch in Gegenwart von Vitaminen diese noch zusätzlich synthetisieren. Nach entsprechenden Bebrütungszeiten wurde in den jeweiligen Kulturfiltraten die Menge des von den Keimen an das Medium abgegebenen Thiamins, Riboflavins, Nicotinsäureamids, Pantothenats, Pyridoxins, der Folsäure und des Cobalamins mit Hilfe geeigneter Mikrobialteste bestimmt. Außerdem wurde in Paralleluntersuchungen die Art und Menge der von Lb. bifidus abgegebenen Vitamine mit denen verglichen, die die E. coli zu synthetisieren vermag.

Methodik

Die Isolierung der benötigten Bifidusstämme aus den Faeces der Brustmilchkinder bzw. der Frühgeburten erfolgte mittels des von PETUELY[20, 24] angegebenen Nährbodens. (100 ml Nährboden enthalten 3,5 g Lactose, 0,25 g KH_2HPO_4, 0,2 g $NH_4CH_3CO_2$, 0,1 g Tween 80, 20 mg Cystin, 40 γ Ca-Pantothenat, 0,4 γ Biotin, 12,5 mg $MgSO_4$, 0,625 mg $FeSO_4$, 0,425 mg $MnSO_4$, 0,625 mg NaCl, 1 g Ascorbinsäure und 2 g Agar-Agar.) Jede Platte wurde mit einem Tropfen der entsprechend verdünnten Stuhlaufschwemmung beimpft und im Anaerobengefäß unter erhöhter CO_2-Atmosphäre bei 37°C 48—72 Std bebrütet. Von diesen Platten wurden diejenigen Einzelkolonien ausgewählt, die das für S-Stämme von Lb. bifidus typische Koloniebild aufwiesen (glattwandige, halbkuglige, porzellanweiße Kolonien von 3—5 mm Durchmesser mit glänzender Oberfläche). Nach vorheriger mikroskopischer Untersuchung wurden von diesen Einzelkolonien in der Nährlösung nach PETUELY (Zusammensetzung siehe obenstehendes Rezept ohne Agarzusatz) Monokulturen angelegt und diese zur Stammerhaltung in entsprechenden Passagen weitergezüchtet.

Zum Nachweis der Vitaminbildung wurde ebenfalls die obenstehende Nährlösung, zum Teil mit und zum Teil ohne Vitaminzusatz, verwendet. Zu diesem Zweck wurden je 15 ml Nährlösung mit einem Tropfen einer 48 Std alten Kultur des betreffenden Bifidusstammes beimpft und im Anaerobentopf in CO_2-Atmosphäre bei 37°C bebrütet.

Für die vergleichsweise mit E. coli durchgeführten Untersuchungen wurde die folgende von HAENEL u. MÜLLER-BEUTHOW[11] angegebene synthetische Nährlösung verwendet: 20 g Dextrose, 10 g $(NH_4)_2SO_4$, 6 g KH_2PO_4, 8 g K_2HPO_4 und 0,2 g $MgSO_4$ auf 1000 ml. Die Bebrütung dieser Colikulturen erfolgte unter aeroben Bedingungen ebenfalls bei 37°C.

Von den auf obenstehende Weise kultivierten Bifidus- wie auch Coli-Stämmen wurden nach 24—92stündiger Bebrütungszeit durch Abfiltration durch Jenaer Ganzglasbakterienfilter G 5 sterile Filtrate gewonnen. In diesen wurde nach Herstellung entsprechender Verdünnungen sowie den erforderlichen Vorbehandlungen der Vitamingehalt mit Hilfe der gebräuchlichen Mikrobialteste bestimmt[2, 16, 17, 31]. Für die Bestimmung der einzelnen B-Vitamine fanden folgende Testmikroben Verwendung:

Art des Teststammes	Art des mit dem Teststamm nachzuweisenden Vitamins
1. Fungi:	
Phycomyces Blankesleeanus ATCC 8743	Thiamin
Neurospora sitophila ATCC 9276	Pyridoxin
Saccharomyces Carlsbergensis ATCC 9080	Pyridoxin
2. Lactobacteriaceae:	
Lactobacillus casei ATCC 7469	Riboflavin
Lactobacillus arabinosus ATCC 8014	Nicotinsäure und Pantothensäure
Lactobacillus leishmanii ATCC 4797	Cobalamin
Streptococcus faecalis ATCC 8043	Folsäure
3. Flagellateae: Euglena gracilis var. bacillaris	Cobalamin

Die Auswertung der einzelnen Mikrobialteste erfolgte bei den Fungi gravimetrisch durch Myceltrockengewichtsbestimmung, bei den Lactobacteriaceae und bei den Saccharomyceten titrimetrisch oder nephelometrisch und bei den Flagellaten durch Auszählung der Individuen.

Ergebnisse

Um fundierte Aussagen über die Vitaminsynthese des Lb. bifidus unter den genannten in vitro-Bedingungen machen zu können, schien es zunächst einmal wünschenswert festzustellen, welche Vitamine des B-Komplexes für die genannten Testkeime unbedingt lebensnotwendig sind, um dem Keim mit einem Minimum an Vitaminen eine möglichst optimale Entwicklung ermöglichen zu können. Aus diesem Grunde wurde versucht, in der weiter oben angegebenen synthetischen Nährlösung nach PETUELY die Pantothensäure, dann das Biotin und schließlich auch das Tween 80 wegzulassen. Letztere Substanz ist in der Nährlösung besonders deswegen unerwünscht, weil sie sich bei der Biotinbestimmung störend auswirkt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der Tabelle zusammengestellt.

Aus diesen Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß von den 3 Substanzen nur Tween 80 für Lb. bifidus essentiell ist. Pantothensäure zeigt zwar deutliche Wuchsstoffwirkung, doch kann sich der Keim auch ohne dieses Vitamin entwickeln. Biotin kann ohne weiteres weggelassen werden. Von den übrigen Vitaminen des B-Komplexes zeigte besonders p-Aminobenzoesäure (pABS) eine deutliche Wuchsstoffwirkung, wie aus Abb. 1 hervorgeht.

Auf Grund der obenstehenden Versuchsergebnisse war es also möglich, die Bifidusbakterien in einer völlig vitamin-B-freien Nährlösung zu kultivieren, womit für die Bestimmung der von Lb. bifidus produzierten

Tabelle. *Relative Keimdichte und Säurebildung von Lb. bifidus in der synthetischen Nährlösung nach* PETUELY *in Abhängigkeit von dem Gehalt der Lösung an Pantothensäure, Biotin und Tween 80*

	Trübungsmessung	Titration Verbrauch n/10 NaOH
Nährlösung nach PETUELY komplett	100*	9,7
Nährlösung nach PETUELY ohne Biotin	100	9,3
Nährlösung nach PETUELY ohne Biotin und ohne Pantothensäure	70	7,3
Nährlösung nach PETUELY ohne Biotin, ohne Pantothensäure und ohne Tween 80	20	4,2

* Mittelwerte von je 5 Lb. bifidus-Stämmen nach einer Bebrütungszeit von 72 Std, angegeben in Prozent der Trübung in der kompletten Lösung nach PETUELY.

Vitamine günstige Voraussetzungen geschaffen werden konnten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen mußten dann eine Aussage darüber zulassen, zu welchen synthetischen Leistungen der Keim in vitro befähigt ist. Darüber hinaus sollten sie durch vergleichsweise Untersuchungen mit anderen Keimarten — insbesondere mit der hinsichtlich ihrer Vitaminproduktion genauer untersuchten E. coli — einen Einblick dahingehend verschaffen, welcher Keimart in dieser Hinsicht der Vorrang gebührt. Da die vorliegend genannten Versuchsbedingungen hinsichtlich des vitaminfreien Milieus den in vivo-Verhältnissen kaum entsprechen dürften, wurde deshalb zusätzlich geprüft, ob und in welchem Umfang die Bifiduskeime in Gegenwart des betreffenden Vitamins dieses zusätzlich synthetisieren und an das Medium abgeben, oder ob das in der Nährlösung vorhandene Vitamin von den Bakterien aufgenommen oder zerstört wird. Da die natürliche Umwelt der Bifidusbakterien meist B-Vitamine enthalten dürfte, gestatten die Ergebnisse dieser letztgenannten Versuchsreihen einen besseren Einblick in die natürlichen Verhältnisse.

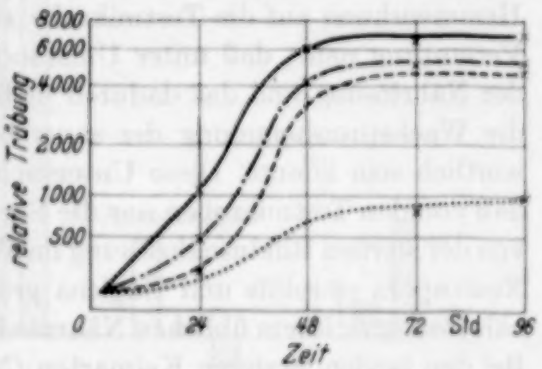


Abb. 1. Einfluß von Tween 80, Biotin, Pantothensäure und pABS auf das Wachstum von Lb. bifidus. ——— Nährlösung nach PETUELY + pABS, – – – – Nährlösung nach PETUELY, — — — Nährlösung nach PETUELY ohne Pantothensäure, ····· Nährlösung nach PETUELY ohne Pantothensäure, Biotin und Tween 80

Im einzelnen wurden folgende Vitaminmengen der Nährlösung zugefügt:

Thiamin	1 ng*/ml	Pyridoxin	100 ng/ml
Riboflavin	100 ng/ml	Folsäure	5 ng/ml
Nicotinsäure	100 ng/ml	Cobalamin	0,01 ng/ml
Pantothensäure	100 ng/ml		

Mit Hilfe der Mikrobialteste wurde dann nach entsprechender Bebrütungszeit der Kulturröhrchen in den Kulturfiltraten der vitaminfrei bzw. mit Vitaminen ernährten Bifidusstämme der Gehalt an den wichtigsten Faktoren des B-Komplexes bestimmt. In analoger Weise wurde bei der Untersuchung mit E. coli vorgegangen.

Zu den mikrobiologischen Vitaminbestimmungen darf zunächst vom kritischen Standpunkt aus ganz allgemein bemerkt werden, daß bei der Durchführung der Mikrobialteste erhebliche Schwierigkeiten auftraten. Durch das Kulturfiltrat der Bifidusbakterien und in einigen Fällen auch durch das Kulturfiltrat der Colibakterien wurde nämlich bei folgenden Teststämmen eine Wachstumshemmung hervorgerufen:

Neurospora sitophila und Neurospora crassa,
Saccharomyces Carlsbergensis,
Euglena gracilis.

Diese *Wachstumshemmung* wurde dagegen bei den Lactobacillentesten und beim Phycomycestest in keinem Falle beobachtet.

Um die *Ursachen der Wachstumshemmung* zu klären, wurde die Frage geprüft, ob der sterilen Bifidusnährlösung von sich aus bereits eine Hemmwirkung auf die Testmikrobe zukommt. In diesem Sinne lag die Vermutung nahe, daß unter Umständen der hohe Ascorbinsäuregehalt der Nährlösung und das dadurch bedingte niedrige Redoxpotential für die Wachstumshemmung der sauerstoffbedürftigen Testkeime verantwortlich sein könnte. Diese Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß von den Testmikroben nur die Saccharomyces Carlsbergensis bereits von der sterilen Bifidusnährlösung im Wachstum gehemmt wird, während Neurospora sitophila und Euglena gracilis sich bei Zusatz von Bifidusnährlösung zu ihrem üblichen Nährmedium ungestört vermehren können. Bei den beiden letzteren Keimarten (Neurospora sitophila und Euglena gracilis) muß daher die beobachtete Wachstumshemmung auf einer antagonistischen Wirkung der Bifidusbakterien beruhen und bei Euglena und Saccharomyces auch durch E. coli bedingt sein. Über Beeinträchtigungen mikrobiologischer Vitaminbestimmungen durch Substanzen, die von Mikroben gebildet wurden, wurde bereits von RUSCHMANN[28] berichtet. Vor allem von Pilzen und Actinomyceten gebildete Antibiotika können wachstumshemmend auf die Testmikroben wirken. Über eine Bildung antibiotischer Stoffe durch Lb. bifidus ist allerdings bisher nichts bekannt.

* 1 ng = $10\gamma^9$ g.

Einschränkend hierzu muß indessen bemerkt werden, daß nur das Verhältnis des Keimes zu einigen gramnegativen Bakterien untersucht wurde[3, 19]. Die Frage, ob die Wachstumshemmung der Testmikroben

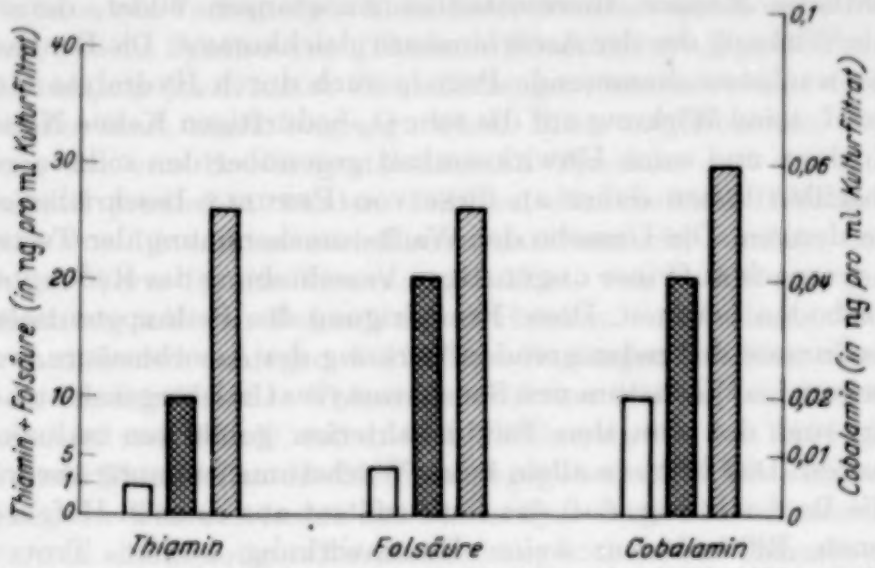


Abb. 2. Abgabe von Thiamin, Folsäure und Cobalamin durch Lb. bifidus und E. coli. □ E. coli, ▨ Lb. bifidus, vitaminfreie Lösung, ■ Lb. bifidus, vitaminhaltige Lösung

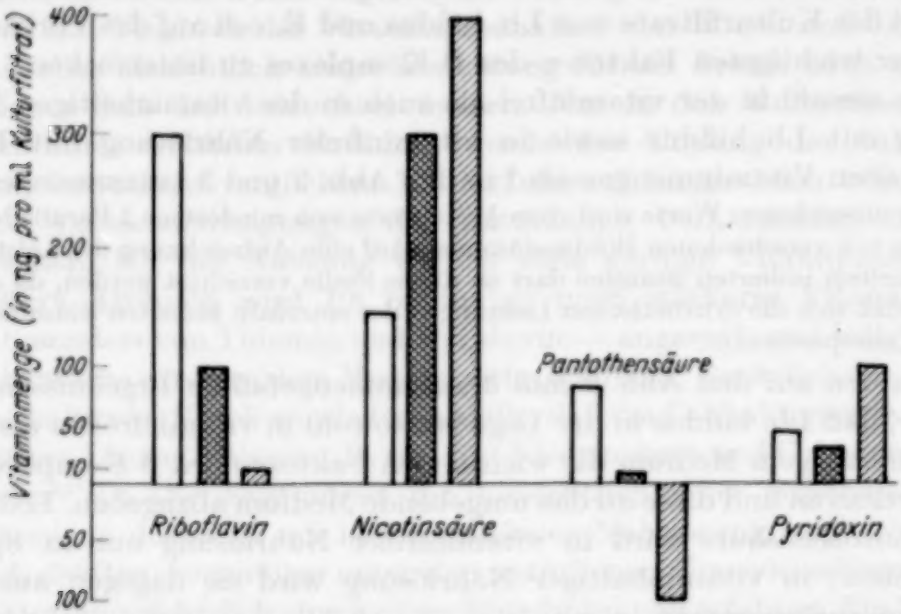


Abb. 3. Abgabe von Riboflavin, Nicotinsäure, Pantothensäure und Pyridoxin durch Lb. bifidus und E. coli. □ E. coli, ▨ Lb. bifidus, vitaminfreie Lösung, ■ Lb. bifidus, vitaminhaltige Lösung

auf besonderen von den Bakterien produzierten Stoffen beruht, konnte rein quantitativ zunächst dahin entschieden werden, daß erst ein Zusatz von 12,5% Kulturfiltrat zu dem Testkeim eine Wachstumshemmung verursacht. Allein aus dieser größenordnungsmäßig relativ sehr hohen Konzentration kann geschlossen werden, daß es sich hierbei vermutlich

nicht um eine antibiotische Substanz handelt. Zur Erklärung dieses Phänomens könnte jedoch folgender Tatbestand in Betracht gezogen werden: PETUELY u. LYNAU[24] beobachteten, daß Lb. bifidus in der Initialphase beträchtliche Mengen thermostabiler Substanzen bildet, deren reduzierende Wirkung der der Ascorbinsäure gleichkommt. Die Beobachtung, daß das wachstumshemmende Prinzip auch durch Hydrolyse nicht zerstört wird, seine Wirkung auf die sehr O_2-bedürftigen Keime Neurospora und Euglena und seine Unwirksamkeit gegenüber den mikroaerophilen Lactobacillen lassen daher an diese von PETUELY beschriebenen Substanzen denken. Die Ursache der Wachstumshemmung der Teststämme würde demnach auf einer ungünstigen Verschiebung des Redoxpotentials im Nährboden beruhen. Diese Erniedrigung des Redoxpotentials ergibt sich als Summe der reduzierenden Wirkung der Ascorbinsäure, welche ja allein schon das Wachstum von Saccharomyces Carlsbergensis zu hemmen vermag, und der von den Bifidusbakterien gebildeten reduzierenden Substanzen. Daß letztere allein keine Wachstumshemmung verursachen, zeigt die Beobachtung, daß das Kulturfiltrat aus einer in Hefebrühe gewachsenen Bifiduskultur keine Hemmwirkung besitzt. Trotz dieser Schwierigkeiten, die bei manchen Mikrobialtesten auftraten, war es doch möglich (zum Teil durch die Verwendung anderer Testmikroben), den Gehalt der Kulturfiltrate von Lb. bifidus und E. coli auf das Vorhandensein der wichtigsten Faktoren des B-Komplexes zu untersuchen.

Die sowohl in der vitaminfrei als auch in der vitaminhaltigen Nährlösung mit Lb. bifidus sowie in vitaminfreier Nährlösung mit E. coli ermittelten Vitaminmengen sind in den Abb. 2 und 3 zusammengestellt.

Die angegebenen Werte sind stets Mittelwerte von mindestens 2 Parallelbestimmungen mit verschiedenen Bifidusstämmen. Auf eine Aufzeichnung der Leistungen der einzelnen isolierten Stämme darf an dieser Stelle verzichtet werden, da es sich zeigte, daß sich die synthetischen Leistungen der einzelnen isolierten Stämme weitgehend entsprechen.

Aus den auf den Abb. 2 und 3 zusammengefaßten Ergebnissen geht hervor, daß Lb. bifidus in der Lage ist, sowohl in vitaminfreiem als auch vitaminhaltigem Medium die wichtigsten Faktoren des B-Komplexes zu synthetisieren und diese an das umgebende Medium abzugeben. Lediglich die Pantothensäure wird in vitaminfreier Nährlösung nur in Spuren abgegeben; in vitaminhaltiger Nährlösung wird sie dagegen aus dem Medium aufgenommen.

Diskussion

Auf Grund der vorliegenden experimentellen Befunde besteht keine Veranlassung mehr, die Lactobacillen in ihrer Gesamtheit als „Vitaminräuber" zu verurteilen (HAENEL[10]), sondern es ist im Gegenteil zu dieser Annahme viel wahrscheinlicher, daß auch unter natürlichen Verhältnissen die Lactobacillen — insbesondere Lb. bifidus — *in erheblichem Maße an*

der enteralen Bildung von Vitaminen des B-Komplexes beteiligt sind. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Darmbewohner des mit Frauenmilch ernährten Säuglings ihrem Wirtsorganismus im Darm sämtliche B-Vitamine zur Verfügung stellen. Interessanterweise konnte festgestellt werden, daß die Synthese von Thiamin, Nicotinsäure, Pyridoxin, Folsäure und Cobalamin durch kleine Vitaminmengen, wie sie etwa in der Nahrung vorhanden sind, stark angeregt wird. Eine vergleichende Gegenüberstellung der von E. coli synthetisierten Vitamine mit denen, die von Lb. bifidus produziert werden, fällt bei den meisten B-Vitaminen zugunsten von Lb. bifidus aus. Hierzu darf bemerkt werden, daß die ermittelten Werte für die Vitaminproduktion von E. coli eine gute Übereinstimmung mit den Befunden von HAENEL[11] aufweisen, die von ihm unter annähernd analogen Versuchsbedingungen erhoben wurden. Besonders hinsichtlich der Thiaminproduktion besteht ein beträchtlicher Unterschied zwischen E. coli und Lb. bifidus, da von den Bifidusbakterien 7mal mehr Thiamin an das Medium abgegeben wird. Die ausgesprochene Neigung der Bifidusstämme zur Plasmolyse dürfte mit diesen Befunden insofern in einem innigen Zusammenhang stehen, als Thiamin normalerweise an die Mikrobenzelle ziemlich fest gebunden ist (MARTEN[14]) und von lebenden Zellen nur in geringem Umfang an das Medium abgegeben wird. Ein Vergleich der Vitaminproduktion von E. coli und Lb. bifidus muß aber hinsichtlich seiner Bedeutung für die Praxis noch von einer anderen Seite her beleuchtet werden. Nur in den Kulturfiltraten der vitaminfrei ernährten Kulturen wurde der Umfang der bakteriellen Vitaminsynthese verglichen. Es darf darauf hingewiesen werden, daß diese Versuchsbedingungen den natürlichen Verhältnissen nicht entsprechen. Mit der Nahrung werden stets geringe Vitaminmengen zugeführt. Dadurch wird Lb. bifidus zu noch stärkerer Vitaminbildung — besonders von Thiamin und Pyridoxin — angeregt, und lediglich Pantothensäure wird aus dem Medium aufgenommen. Bezüglich des Vitaminhaushalts von E. coli wurde festgestellt, daß die Colibakterien in vitaminhaltiger Lösung Thiamin, Pyridoxin, Nicotinsäure und Cobalamin adsorbieren[12, 18]. Die Ergebnisse, die hinsichtlich einer Synthese von B-Vitaminen durch E. coli in vitaminfreier Nährlösung ermittelt worden sind, drüften demzufolge unter den natürlichen Umweltbedingungen des Bakteriums sicherlich eine weitere Einschränkung erfahren. Ein Vergleich der Vitaminsynthese von Lb. bifidus und E. coli dürfte daher unter Berücksichtigung der natürlichen Umweltbedingungen in noch stärkerem Maße zugunsten von Lb. bifidus ausfallen, als es an Hand der vorliegenden in vitro-Versuche nachgewiesen werden konnte.

Wenn die Frage der *Bedeutung der vorliegenden Befunde für die Praxis* noch kurz beleuchtet werden soll, so ist es zunächst nötig, darauf hinzuweisen, daß es kaum möglich sein wird, die synthetischen Leistungen

der aus den Faeces natürlich ernährter Säuglinge isolierten Bifidusstämme mit der Leistung derjenigen Bifiduskeime zu vergleichen, die im Darm künstlich ernährter Kinder und Erwachsener dominieren. Daß sich die Vielzahl der biologischen Varianten der Bifidusspecies gerade in ihrem Vitaminhaushalt unterscheidet, zeigen die Arbeiten von Gyllenberg u. Carlberg[7]. Für den mit Frauenmilch ernährten Säugling wurde jedoch nachgewiesen, daß ihm seitens seiner Darmflora die wichtigsten Vitamine des B-Komplexes zur Verfügung gestellt werden, wobei die Frage bezüglich der Resorption dieser Vitamine durch die Darmwand allerdings nicht berücksichtigt werden konnte. Es darf aber wohl vermutet werden, daß ein Teil der Vitamine — vielleicht sogar der größere — unter normalen Umständen zur Resorption geplant. Anders liegen die Verhältnisse allerdings dann, wenn die Resorption gestört ist. In diesem Falle müßten dem erkrankten Säugling nicht nur die normalerweise mit der Nahrung zugeführten Vitamine, sondern zusätzlich auch noch die Menge der normalerweise von der Darmflora synthetisierten Vitamine auf künstlichem Wege zugeführt werden, um ein Vitamindefizit zu vermeiden. Daß diese Befürchtungen nicht unbegründet ausgesprochen werden, beweisen die Angaben von Adam[1], welcher bei infektiösen Darmerkrankungen des Säuglings häufig eine Verminderung des Thiamins feststellen konnte und nachdrücklich auf die Notwendigkeit einer Vitamintherapie bei diesen Erkrankungen hinweist. Eine klinische Bedeutung hinsichtlich der Deckung des Vitaminbedarfs bei Säuglingen kommt ferner noch Beobachtungen zu, die sich auf künstlich mit Muttermilch ernährte Frühgeburten mit einer verminderten Bifidusflora beziehen. Unter der Annahme, daß die von den Bifidusbakterien gebildeten Vitamine für die Ernährung des Säuglings von Bedeutung sind, ist die Befürchtung, daß mangels einer reinen Bifidusflora gerade bei den so empfindlichen Frühgeburten diese zusätzliche Vitaminversorgung fehlt, sicher nicht unbegründet. Dies um so mehr, als nachgewiesen wurde, daß in der Darmflora der Frühgeburten besonders Hefezellen aufgefunden werden, von denen bekannt ist, daß sie größere Mengen von B-Vitaminen — insbesondere Thiamin — adsorbieren[6, 15]. Außer der mangelnden enteralen Vitaminsynthese fällt auf diese Weise sicher auch noch ein Teil des Vitamingehaltes aus, der dem Säugling durch die Milch zugeführt wird. Eine zusätzliche Vitaminversorgung dieser Säuglinge dürfte daher aus diesen Gründen zu empfehlen sein.

Betrachtet man die experimentell erhobenen Befunde vom Standpunkt der Praxis aus, so kann festgestellt werden, daß die ärztlichen Bemühungen um die Schaffung bzw. Erhaltung einer vorwiegenden Bifidusflora im Darm der Säuglinge berechtigt sind, da die genannte Darmflora zweifellos eine zusätzliche, für das Gedeihen der Säuglinge nicht zu unterschätzende Vitaminquelle darstellt.

Zusammenfassung

Es wurde untersucht, ob der Nutzen der Bifidusflora für den Säugling damit erklärt werden kann, daß von dieser dem Säuglingsorganismus lebensnotwendige Vitamine zur Verfügung gestellt werden. Zu diesem Zweck wurden aus den Faeces von ausschließlich mit Frauenmilch ernährten Säuglingen verschiedene Lb. bifidus-Stämme isoliert und diese in entsprechenden in vitro-Versuchen — für die vollsynthetische vitaminfreie Nährlösungen benutzt wurden — auf ihr Bildungsvermögen folgender Vitamine des B-Komplexes getestet: Thiamin, Riboflavin, Nicotinsäure, Pantothensäure, Pyridoxin, Folsäure und Cobalamin. Als Ergebnis dieser Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß die genannten B-Vitamine sämtlich von den Bifidusbakterien synthetisiert werden. Ferner konnte festgestellt werden, daß die Vitaminproduktion von Lb. bifidus — in Annäherung an die natürlichen Verhältnisse — durch Zugabe geringer Vitaminmengen zur Nährlösung stimuliert wird. Der Umfang der Vitaminsynthese von Lb. bifidus wurde mit dem von E. coli verglichen, wobei festgestellt wurde, daß die meisten Faktoren des B-Komplexes von Lb. bifidus in größerer Quantität an das Medium abgegeben werden. *Damit wurde wahrscheinlich gemacht, daß dem Säugling durch seine Darmflora die wichtigsten Vitamine des B-Komplexes zur Verfügung gestellt werden.* Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für die Praxis wurde diskutiert.

Literatur

[1] Adam, A.: Säuglings-Enteritis. Stuttgart: Thieme 1956.

[2] Barton-Wright, E. C.: The Microbiological Assay of the Vitamin-B-Complex and Amino Acids. London: Pitman and Sons 1952.

[3] Boventer, K.: Bacterium bifidum und seine Bedeutung. Ergebn. Hyg. Bakt. **26,** 193 (1949).

[4] Dehnert, J.: Untersuchungen über die grampositive Stuhlflora des Brustmilchkindes. I. Mitt. Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. **163,** 57 (1957).

[5] — Untersuchungen über die grampositive Stuhlflora des Brustmilchkindes. II. Mitt. Zbl. Bakt., Abt. I Orig. **169,** 66 (1957).

[6] Garbier, M., M. Marquette and H. T. Parsons: J. Nutr. **38,** 225 (1949).

[7] Gyllenberg, H., and G. Carlberg: The Nutritional Characteristics of the Bifid Bacteria (Lactobacillus bifidus) of Infants. Acta path. microbiol. scand. **44,** 287 (1958).

[8] Haenel, H.: Zur quantitativen Bestimmung von Lactobacillen des menschlichen Darmkanals. Z. ges. Hyg. **2,** 378 (1956).

[9] — Über das Vorkommen von anaeroben Lactobacillen bei Säuglingen und Erwachsenen. Z. Kinderheilk. **78,** 592 (1956).

[10] — u. Ch. Kunde: Vergleichende quantitative Untersuchungen über Caecalflora und Kotflora von Ratten. Zbl. Bakt., Abt. I Orig. **165,** 107 (1956).

[11] — u. W. Müller-Beuthow: Zur Vitaminsynthese von Standortvarianten von E. coli. Klin. Wschr. **34,** 643 (1956).

[12] — — Über den Vitaminhaushalt von Coli-Kulturen in vitaminfreien und vitaminhaltigen Nährlösungen. Experientia (Basel) **13,** 1949 (1957).

[13] Haenel, H., W. Müller-Beuthow u. A. Scheunert: Der Einfluß extremer Kostformen auf die faecale Flora des Menschen. I. Mitt. Zbl. Bakt., Abt. I Orig. **168,** 37 (1957).
[14] Marten, G.: Die Bedeutung der Darmbakterien für den Vitaminhaushalt des Organismus. Vitam. u. Horm. **6,** 172 u. 334 (1954).
[15] Melnick, D., W. D. Robinson and H. Field: J. biol. Chem. **138,** 49 (1941).
[16] Methods of Vitamin Assay. Assoc. of Vitamin Chemists, Inc., Chicago. Sec. Ed., New York-London 1951.
[17] Mücke, D.: Einführung in mikrobiologische Bestimmungsverfahren. Leipzig: Thieme 1. Aufl. 1955, 2. Aufl. 1957.
[18] Oginsky, E. L., P. H. Smith, N. E. Tonhazy, W. W. Umbreit, H. C. Lichstein and S. F. Carson: J. Bact. **61,** 581 (1951).
[19] Petuely, F.: Der Bifidusfaktor, ein neuer vitaminartiger Wirkstoff. Naturwissenschaften **40,** 349 (1953).
[20] — Ein einfacher vollsynthetischer Selektivnährboden für den Lb. bifidus. Zbl. Bakt., Abt. I Orig. **166,** 95 (1956).
[21] — Über das Bifidus-Problem. Münch. med. Wschr. **98,** 263 u. 304 (1956).
[22] — Biochemische Untersuchungen zur Regulation der Dickdarmflora des Säuglings. (Über den Bifidusfaktor.) Wien: Notring d. wiss. Verbände Österreichs 1957.
[23] — Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidogene Substanzen. Z. Kinderheilk. **79,** 174 (1957).
[24] — u. V. Lynau: Ein einfacher vollsynthetischer Optimalnährboden für den Lb. bifidus. Biochem. Z. **326,** 62 (1954).
[25] Reichelt, E.: Hat die Bifidusflora vitaminartige Wirkungen? Mschr. Kinderheilk. **63,** 138 (1935).
[26] — Vergleich der Vitaminwirkung von B. bifidum und B. coli mit Hilfe der Reistaubenmethode. Mschr. Kinderheilk. **77,** 327 (1939).
[27] Robinson, M.: Lancet **1951,** 788.
[28] Ruschmann, G.: Symbiontische und antagonistische Beziehungen zwischen Milchsäurebakterien und Pilzen. Biol. Zbl. **72,** 315 (1953).
[29] Stepp, W., J. Kühnau u. H. Schroeder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. 7. Aufl. Stuttgart: Enke 1952 u. 1957.
[30] Thurau, R.: Die Bedeutung der künstlichen Bifidumflora. Mschr. Kinderheilk. **103,** 176 (1955).
[31] Wiss, O.: Mikrobiologische Vitamin- und Aminosäurebestimmungen. Mitt. Lebensmitt. Hyg. **41,** 225 (1950).

Dr. rer. nat. Sigrid Liebscher, Dresden A 16, Güntzstraße 32,
Institut für technische Hygiene und Mikrobiologie der Technischen Hochschule

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 277—285 (1961)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. K. Klinke)

Zum elektronenmikroskopischen Bild des eosinophilen Granulocyten

Von

E. Huth und H. Brüster

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Dezember 1960)

In der Reihe der weißen Blutzellen nimmt der eosinophile Leukocyt eine Sonderstellung ein. Klinische und experimentelle Befunde deuten darauf hin, daß er bei anaphylaktischen und allergischen Reaktionen mitwirkt. Kovacs (1950) und Kovacs u. Julasz (1950) wiesen nach, daß eosinophile Zellen besonders reich an antihistaminartig wirkenden Substanzen sind. Es wird angenommen, daß bei diesen antiallergischen Reaktionen die Granula der eosinophilen Zellen beteiligt sind. Darüber hinaus sollen die eosinophilen Granula bei der Entstehung der Charcot-Leydenschen Kristalle bei Asthma bronchiale den Grundstoff liefern (Behrens u. Marti 1954).

Aufschluß über den Feinbau der Eosinophilen und insbesondere ihrer Granula darf man von der Elektronenmikroskopie erwarten.

Bisher liegen zu diesem Thema ältere Arbeiten von Aleksandrowicz, Blicharster u. Feltinowski (1950) sowie von Bloom (1954) vor, die aber aus technischen Gründen nichts über das Innere der Granula aussagen konnten. Braunsteiner, Fellinger u. Pakesch (1954) wiesen im Schnittbild einer eosinophilen Zelle in den Granula eine regelmäßige, kantige Kristallstruktur nach; die Vergrößerung von 1:12000 ist jedoch für die Erkennung näherer Einzelheiten zu gering. Auch Bernhard u. Leplus sowie Sheldon u. Zetterquist hatten einen inneren dichten und einen äußeren weniger dichten Anteil in den eosinophilen Granula unterscheiden können. Weitere elektronenoptische Darstellungen eosinophiler Zellen einschließlich ihrer Entwicklungsstufen stammen von Pease (1956) am Meerschweinchenmark sowie von Goodman, Reilly u. Moore (1957) am Knochenmark des Menschen. In beiden Untersuchungen wurden Ultradünnschnitte nach Einbettung in Methylacrylat angefertigt. Bargmann u. Knoop untersuchten 1956 mit der Ultradünnschnittmethode eosinophile Zellen der Katze. Ihre Untersuchung enthüllte „einen komplizierten Aufbau dieser in ihrer Größe wechselnden, bald rundlichen, bald kantigen Gebilde". Gleiche Strukturen wurden von den Autoren auch in der eosinophilen Zellgranula des Menschen gesehen. Ein weiteres Bild eines eosinophilen Myelocyten wurde 1957 von Braunsteiner u. Pakesch veröffentlicht. Die gewöhnlich ovalen Granula zeigten in ihrem Innern meist kristallartige Strukturen. Weitere

Einzelheiten lassen sich aber bei einer Vergrößerung von 1:15000 und Methylacrylateinbettung nicht erkennen. Technisch unvollkommen waren auch die ersten Schnittbilder eosinophiler Zellen, die 1954 von Kautz u. De Marsh gezeigt wurden. Spätere Untersuchungen zeigten in den nur undeutlichen Innenstrukturen der eosinophilen Granula Kristalle ohne nähere Einzelheiten.

Ebenso wie andere Granulocyten besitzen eosinophile Leukocyten die Fähigkeit zur Phagocytose. Eine Besonderheit stellen aber die im üblichen Blutausstrich leuchtend rot angefärbten großen Granula dar. Dieses eosinophile Granulum dürfte im Zusammenhang mit der spezifischen Funktion der Zelle stehen. Vaughn sieht auf Grund seiner experimenteller Untersuchungen mit Injektionen von Askarisextrakten und Histamin am Meerschweinchen in ihnen wichtige Transportmittel für Histamin und histaminähnliche Substanzen, die irgendwo im Körper bei Antigen-Antikörperreaktionen entstanden sind. Eosinophile Zellen enthalten nämlich reichlich Histamin (Code u. Jensen). Aus dem Knochenmark werden sie zu den Lungen (wo sie in die Bronchien auswandern) oder zum Dünndarm (wo die Histaminase lokalisiert ist) transportiert.

Daher liegt es nahe, neue elektronenoptische Präparationstechniken auf die eosinophilen Granulocyten und ihre spezifische Granula anzuwenden. Alle bisherigen Untersuchungen basieren auf der Einbettung der Zellen in Methylacrylat. Im Gegensatz zum Methylacrylat ergeben aber Einbettungen in Vestopal (Polyester) nach Kullenberger wesentlich schärfere und klarere Bilder.

Material und Methodik

Knochenmark von Kindern wurde in üblicher Weise durch schnell ausgeführte Sternalpunktionen entnommen. Die mit Blut vermischten Markbröckel wurden entweder sofort in gepufferte, eisgekühlte OsO_4-Lösung eingespritzt oder nach Ausspritzen des Aspirates auf einem Objektträger herausgefischt und direkt in die OsO_4-Lösung gebracht. Die 1%ige, gepufferte OsO_4-Lösung hatte folgende Zusammensetzung:

Stamm-Pufferlösung A:	9,714 g	Na. Acet.
	14,714 g	Veronal-Na.
		Aqua dest. ad. 500,00
Stamm-Pufferlösung B:	423,2 g	Succose
	2,1 g	KCL
	0,9 g	$CaCL_4$
		Aqua dest. ad. 500,00

10,0 ml Lösung A werden mit 3,4 ml Lösung B und 11,0 ml $^1/_{00}$ HCL vermischt und Aqua dest. ad 50,0 ml aufgefüllt. Der p_H-Wert wird anschließend auf 7,4 eingestellt und OsO_4 zugegeben.

Die Einbettung in Vestopal M wurde in folgender Reihenfolge vorgenommen: Fixieren in OsO_4 1 Std, auswaschen mit Pufferlösung, anschließend 15 min in Pufferlösung stehen lassen, dann Entwässerung der Gewebe durch ansteigende Konzentrationen einer Acetonreihe (30, 50, 75, 90, 100% Aceton) je 30 min, wobei das 100%ige Aceton durch hitzegetrocknetes Kupfersulfat absolut wasserfrei gemacht war. Es folgt Einbettung in Vestopal nach Kullenberger, Schwab u. Ryter

sowie RYTER u. KULLENBERGER. Das in Vestopal eingebettete Mark wurde nun mit dem Glasmesser auf einem Porter-Blum-Microtom geschnitten. Die auf 20%igem Aceton flottierenden Schnitte wurden auf ein mit einem Formvarfilm überzogenen Kupferdrahtnetz aufgelegt. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit einem Siemens-Elektronenmikroskop, Typ Diana, bei einer Strahlspannung von 60 KV angefertigt und photographisch auf eine Vergrößerung von 1:25000 gebracht.

Ergebnisse

Der allgemeine Aufbau eines eosinophilen Granulocyten unterscheidet sich nur wenig von dem anderer granulierter Blutzellen. Man sieht eine deutliche äußere, doppelt angelegte Zellmembran, einen Zellkern mit einfacher Membran und einen mit zahlreichen Zellelementen angefüllten perinucleären Raum. Nur relativ spärlich finden sich gut zu erkennende Mitochondrien (Abb. 1) zwischen der spezifischen Granula. Aus Form und Anzahl der Mitochondrien kann man auf den notwendigen Energiebedarf der Zelle schließen. Das spärlich ausgebildete intracanaliculäre System der Mitochondrien und ihr vereinzeltes Vorkommen deuten darauf hin, daß sie in der eosinophilen Zelle lediglich dem Erhaltungsstoffwechsel dienen. Gut entwickelt ist der Golgi-Apparat (Abb. 2) und das endoplasmatische Reticulum.

Charakteristisch für die eosinophile Zelle sind nun die spezifischen Granula von auffallender Morphologie. An ihnen kann man jeden auch nur angeschnittenen Zellteil eines Eosinophilen sofort erkennen. Ein solches spezifisches Granulum besteht aus einer Membran, die einfach konturiert ist und eine elektronenoptisch wenig dichte Matrix umschließt. In diese strahlendurchlässige Substanz ist ein dunkler, stark osmiophiler Körper von deutlicher Kristallform eingebettet. Nach den elektronenoptischen Bildern (Abb. 1—3) handelt es sich um Gebilde von Trapezform (Abb. 4), die bei den ebenen Schnitten in verschiedener Weise getroffen werden können. Die Winkel dieser Kristalle lassen sich ausmessen. Dabei ist aber notwendig, viele Kristalle zu untersuchen, da der Kristallwinkel durch die unterschiedliche Lage der Anschnitte variiert. Gefunden wurden Winkel zwischen 60 und 74°. Der mittlere Wert einer großen Zahl von Messungen betrug 68°. Durch diesen Kristallwinkel unterscheiden sich die Kristalle im Innern der eosinophilen Granula entscheidend von den Charcot-Leydenschen Kristallen, die im Sputum von Asthmakranken usw. angetroffen werden. Diese können zwar nach den Untersuchungen von ESSELIER aus eosinophilen Granulocyten hervorgehen, haben aber einen deutlich kleineren Kristallwinkel und bestehen also mit Sicherheit aus einem anderen organischen Material.

Welcher Natur dürfte nun die in den eosinophilen Innenkristallen vorliegende Verbindung sein? Hierüber liegen bisher nur Untersuchungen von VERCANTEREN vor: Nach ihm wird ein gallertartiger Innenkörper

Abb. 1. Menschliches Knochenmark. Eosinophiler Granulocyt. Archiv Nr. 6576/59. Elektronenoptisch 8400. Vergrößerung: 25200. *m* Zellmembran, *n* Nucleus, *mi* Mitochondrium, *Gm* Granulamembran, *Gr* Granulumkristall, *ma* Granulummatrix

von einer Rindenschicht umschlossen. Die Rinde besteht anscheinend aus Phospholipoproteinen, der gallertige Körper aus einem wenig löslichen Gerüstwerk und organischen Proteinen. Ähnlich wird von Wintrobe ein

Abb. 2. Menschliches Knochenmark. Eosinophiler Granulocyt. Archiv Nr. 6571/59. Elektronenoptisch 8400, Vergrößerung 1:25200. *m* Zellmembran (doppelt), *n* Nucleus (einfache Membran) *G* Golgizone, *Gr* Granulum, *Ery* Erythrocyt

Gehalt an Phospholipoiden, Protein, Nucleinsäuren und vielleicht von Eisen angegeben. Bei diesem Protein-Lipoidgemisch dürfte es sich um eine biologisch hochwertige Verbindung handeln, die bei der Entgiftung

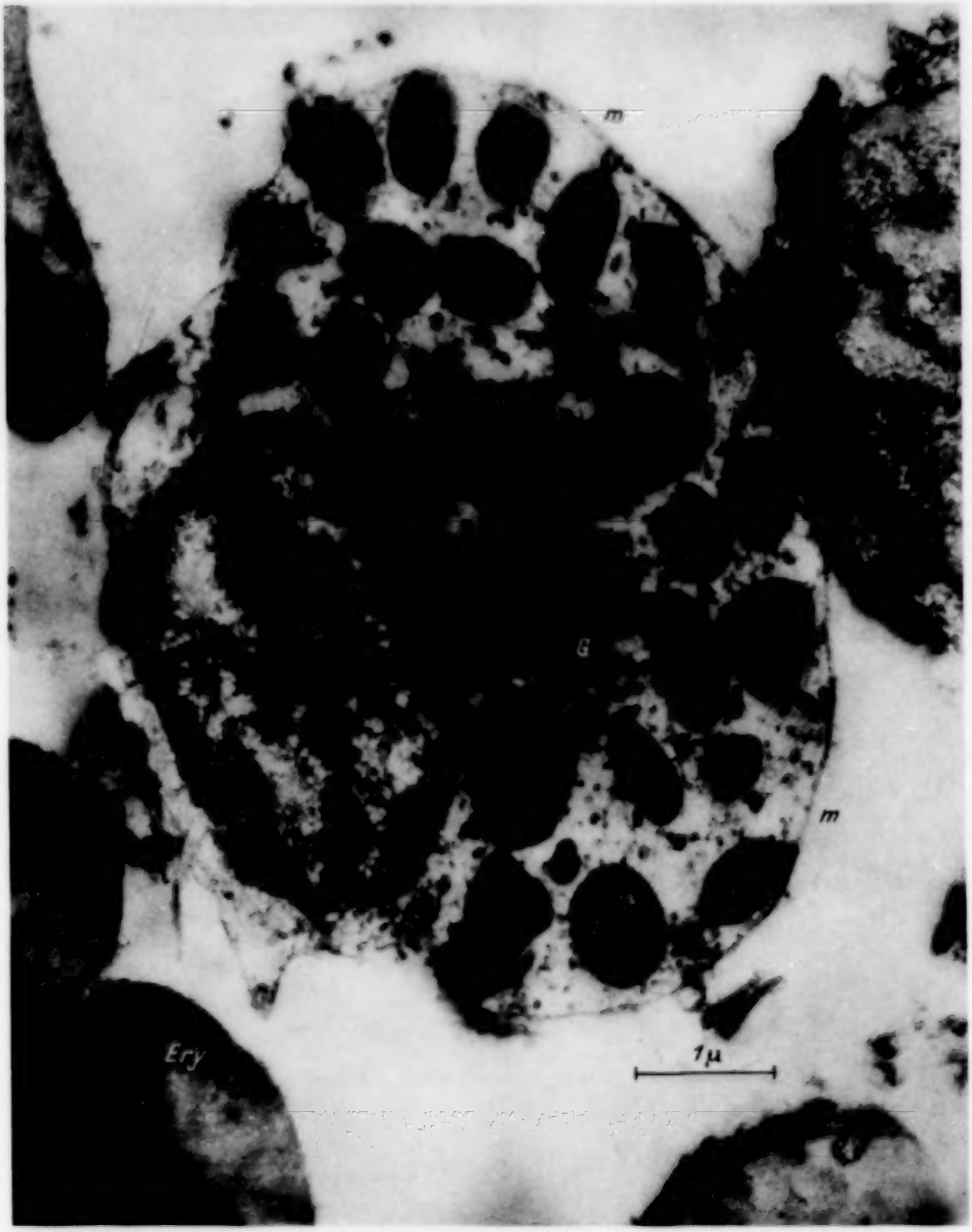


Abb. 3. Menschliches Knochenmark. Eosinophiler Granulocyt. Archiv Nr. 6577/59. Elektronenoptisch 8400. Vergrößerung 1:25200, *m* Zellmembran, *n* Nucleus, *G* Golgizone, *Gr* Granulum mit Einschluß, *Ery* Erythrocyt

von Histamin und ähnlichen Körpern aus Antigen-Antikörperreaktionen große Bedeutung hat. Parallel oder gleichgeschaltet damit dürfte die allgemeine Entgiftungsfunktion des Eisens im Organismus verlaufen.

Es handelt sich also bei den eosinophilen Granulocyten um eine corpusculäre, als Innenkristall in der eosinophilen Granula gelagerte Substanz, die vermutlich bei physiologischen Entgiftungsaufgaben verstärkt verbraucht wird. Das läßt sich aus einem deutlich sichtbar ablaufenden Entwicklungs- und Abbaucyclus der Kristalle in den Granula ablesen (Abb. 5). Um einen nadelförmigen Kristall bildet sich im Beginn eine feine, die Matrix begrenzende Membran (1), später vergrößert sich der Kristall, und das Granulum (2). Nachdem eine Maximalgröße von 1—4 Kristallen pro Granulum bei einer Seitenlänge von 0,5—0,8 μ erreicht ist (3), beginnt der Innenkristall wieder zu verfallen, indem er „schieferartig" von den Kanten her verwittert (4), schließlich zerfällt (5) und das eosinophile Granulum sich völlig auflöst.

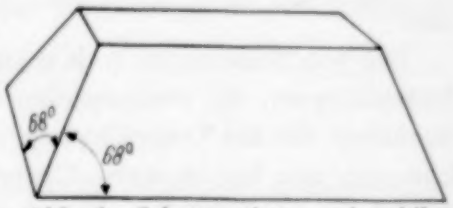


Abb. 4. Schema eines eosinophilen Kristalls

Abb. 5. Entstehung und Zerfall des eosinophilen Granulums (schematisch)

Neben den kristallhaltigen Granula findet man auch solche, die bei üblicher Größe eine homogene Struktur mit gut sichtbarer Außenmembran haben. Wahrscheinlich beruht das darauf, daß eine Kristallbildung nicht in allen Granula zustande kommt. Die Membran der eosinophilen Granula geht in der weiteren Entwicklung verloren, sie liegt nur noch als etwas dichterer Schatten in der Zelle.

Wie schon im Phasenkontrastmikroskop von Rind festgestellt wurde, entstehen die kleinen, jungen Granula in der Mitte der Zelle und zwar in der Umgebung des Golgiapparates. Nach Braunsteiner u. Pakesch stammen sie wahrscheinlich aus „cytoplasmatic vesicles", nach Bargmann u. Knoop aus Hohlräumen des endoplasmatischen Reticulums, eine Frage, die rein morphologisch kaum geklärt werden kann. Je größer die Granula werden, desto weiter rücken sie in die Peripherie der Zelle ab, was sich elektronenoptisch belegen läßt (deutlich in Abb. 4).

Es ist jedoch die Frage zu erörtern, ob nicht die in den eosinophilen Granula beobachteten Gebilde kristallisierte Antigene darstellen, die auf

diese Weise transportiert werden. Einen derartigen Transport, z. B. von Proteinen, nimmt z. B. Godlowski an. Auch Speirs schließt aus experimentellen Ergebnissen, daß die sich an der Injektionsstelle eines nichttoxischen Antigens sammelnden eosinophilen Zellen dieses zunächst in sich aufnehmen; kurz darauf wird es von Zellen des RES aufgenommen. Erst dann bilden die reticuloendothelialen Zellen spezifische Antikörper aus.

Die von Bargmann u. Knoop, von Sheldon u. Zetterquist an den Innenkörpern der eosinophilen Granula der Katze gefundene lamelläre Struktur, die bei Vergrößerungen um 12000—15000 in Erscheinung tritt, konnten wir bei unseren Untersuchungen bei einer Vergrößerung auf 25000 am menschlichen Knochenmark nicht beobachten.

Mit Sicherheit kann auf Grund unserer Aufnahmen entschieden werden, daß die eosinophilen Granula von den Mitochondrien der Eosinophilen verschieden sind. Die Mitochondrien sind zwar wesentlich spärlicher als in anderen Blutzellen, werden aber zwischen der eosinophilen Granula gut sichtbar und enthalten in typischer Weise intracanaliculäre Systeme. Übergangsformen von Mitochondrien zu eosinophilen Granula bestehen nicht.

Zusammenfassung

Die funktionelle Bedeutung der eosinophilen Zellen, die Entwicklung der esoinophilen Granula, ihre Bedeutung im Stoffwechselablauf des Organismus und die morphologischen Besonderheiten werden an Hand von Schnittuntersuchungen diskutiert, die aus Knochenmarkzellen des Menschen stammen. Aus der Kristallform der eosinophilen Substanz in den Granula läßt sich nachweisen, daß die Charcot-Leydenschen Kristalle nicht direkte Zerfallsprodukte dieser Zellen darstellen.

Literatur

Aleksandrowicz, J., J. Blicharster u. G. Feltinowski: Acta haemat. (Basel) **9**, 307 (1950).
Bargmann, W., u. A. Knoop: Z. Zellforsch. **44**, 282 u. 692 (1956); **48**, 130 (1958).
Behrens, A., u. F. Marti: Experientia (Basel) **10**, 315 (1954).
Bernhard, W., F. Hagemann et R. Leplus: Rev. Hémat. **10**, 267 (1955).
— u. R. Leplus: zit. n. W. Bargmann.
Bloom G.: Exp. Cell Res. **7**, 125 (1954).
Braunsteiner, H., u. F. Pakesch: Acta haemat. (Basel) **17**, 136 (1957).
— K. Fellinger u. F. Pakesch: Blood **9**, 595 (1954).
Code, W., u. A. Jensen: J. Physiol. (Lond.) **90**, 485 (1937).
Esselier, F.: Klin. Wschr. **33**, 1040 (1955).
Godlowski, Z. Z.: J. Endocr. **8**, 102 (1952).
Goodman, J. R., E. B. Reilly and E. R. Moore: Blood, **12**, 428—442 (1957).
Grey, E. C., et J. J. Briselle: Rev. Hémat. **10**, 283 (1955).
Kautz, J., and Q. B. De Marsh: Blood **9**, 24 (1954).

Kovacs, A., u. E. Julasz: Experientia (Basel) **6**, 349 (1950).
Kullenberger, E., W. Schwab u. A. Ryter: Experientia (Basel) **12**, 421 (1956).
Pease, D. C.: Blood **11**, 501 (1956).
Rinehast, F. J.: Amer. J. clin. Path. **25**, 605 (1955).
Rind, H. Atlas der Phasenkontrasthämatologie, Berlin: Akademie-Verlag 1958.
Ryter, A., u. E. Kullenberger: IV. Internationaler Kongreß für Elektronenmikroskopie, Berlin 1958.
Sheldon, H., and H. Zetterquist: Bull. Johns Hopk. Hosp. **96**, 135 (1955); **97**, 135 (1955).
Speirs, R. S.: Nature (Lond.) **181**, 681 (1958).
Vaughn, A.: Blood **8**, 1 (1953).
Vercanteren, R.: Enzymologia **16**, 1 (1953).

Professor Dr. E. Huth u. Dr. H. Brüster, Düsseldorf, Moorenstraße 5, Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 286—307 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. A. Wixdorfer)

Progressive Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen

Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der carpotarsalen Osteodystrophien*

Von

E. Liersch und O. Hövels

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Januar 1961)

Progrediente osteolytische Erkrankungen sind sehr selten. Sie werden gelegentlich im Anschluß an Traumen in den betroffenen Knochenabschnitten beobachtet, können zum Verschwinden des ganzen Knochens führen und sogar auf die umgebenden knöchernen Strukturen übergreifen. Das spontane Auftreten symmetrischer, progredienter Osteolysen der Hand- und Fußwurzelknochen wurde bisher nur in einigen Fällen beschrieben. Wir hatten Gelegenheit, ein Mädchen mit derartigen Störungen zu beobachten.

Eigene Beobachtung

Anamnese

Familienanamnese. Der 42jährige Vater und die 32jährige Mutter der Patientin sind gesund. Ein *Vetter* mütterlicherseits *des Vaters* soll *verkrüppelt* gewesen sein und einen Riesenfuß gehabt haben. Er starb mit 29 Jahren an Herzschlag. Seine Geschwister sollen gesund sein. Der Ehe der Eltern entstammen folgende Kinder: 1946: Mädchen, das mit 14 Tagen nach Frühgeburt starb. 1948: Knabe, der bisher *auffälligerweise 3 Frakturen* erlitt: Nach Abspringen von einem Wagen eine Querfraktur des rechten Unterschenkels; nach Zuschlagen bei einer Rauferei eine Infraktion der Basis des rechten Metacarpale II, ebenfalls nach einer Rauferei links eine Fraktur des distalen Metacarpale II. Die Röntgenbilder zeigten jedoch keine pathologischen Knochenveränderungen im Sinne einer Osteopsathyrose. Der Knabe ist sonst normal entwickelt. 1950: Knabe, der mit einer *Klumpfußbildung rechts* und einer *rechtsseitigen Ptosis* zur Welt kam. Mit 3 Jahren wurde der Klumpfuß operiert. Wir hatten Gelegenheit, den Knaben zu sehen. Als er 9 Jahre alt war, war der rechte Vorfuß adduziert, die Streckung gerade bis 90° möglich, die Abduktion und Adduktion einwandfrei. Am rechten Auge bestand eine Ptosis und Abducensschwäche. 1954: Unsere Patientin.

Eigenanamnese: Elisabeth M. wurde am 7. 3. 1954 nach unauffälliger Schwangerschaft zum rechtzeitigen Termin geboren. Die Geburt war normal. Außer einer sehr kurzen Nabelschnur zeigte das Kind keinen pathologischen Befund. Geburts-

* D 29.

gewicht 2500 g. — Das Kind entwickelte sich gut. Mit 4 Monaten bekam es erstmals Vitamin D_3, 3mal 10 mg. Mit *7 Monaten schonte die Patientin auffällig die rechte Hand.* Wegen Verdacht auf Fraktur des Handgelenkes wurde das Kind zu einem Facharzt für Orthopädie überwiesen, obwohl kein Trauma bekannt war. Auf der *Röntgenaufnahme* der Hände fanden sich keine Anlagen der Handwurzelknochen. Die Ulna war beiderseits mit unscharfer Epiphysenfuge gebechert. Diagnose: *leichte Ulnarachitis.* Therapie: Vitamin D (Dosis unbekannt), UV-Bestrahlung und Gipsschale.

Im Januar 1955 wurde das 10 Monate alte Mädchen wegen *Schmerzen im rechten Handgelenk* in der Orthopädischen Klinik in Altdorf untersucht. Das Handgelenk war leicht verdickt, die Bewegungen kaum behindert, aber schmerzhaft. Die grobe Kraft der Hände war herabgesetzt. — *Röntgenbilder:* Regelrechte Phalangen und Metacarpalia, deren proximale Abschlußplatten unscharf sind. Die Epiphysenkerne der Phalangen und Metacarpalia und die Handwurzelknochen fehlen. Radius und Ulna sind links intakt, rechts hat die Unschärfe und Becherung der Ulna und die Unschärfe der Epiphysenlinie zugenommen (Abb. 5). Therapie: Unterarmgipsverband, Calcipot, Höhensonnenbestrahlung. Das Kind lernte allmählich laufen.

Im April 1955 war die Röntgenaufnahme der Wirbelsäule regelrecht.

Als das Kind 2 Jahre alt war, *hinkte es plötzlich auf dem rechten Fuß* und hatte *starke Schmerzen beim Auftreten.* Der Gang wurde zunehmend schlechter. Deshalb wurde der Fuß im Oktober 1956 eingegipst. Im Dezember 1956 zeigte bei dem 2½jährigen Mädchen die *Röntgenaufnahme* des rechten Fußes eine *Zerstörung des Os naviculare.* Im Januar 1957 wurde das Kind wegen *Verdacht auf Fußgelenkstuberkulose* in die Tuberkuloseheilstätte Kutzenberg gebracht. Es ergab sich kein Anhalt für einen aktiven Lungen- oder Hilusprozeß.

Lokalbefund: Das rechte Fußgelenk war im Valgussinn deformiert, der hintere Teil des Fußrückens eingesunken, das Fußgewölbe aber noch gut erhalten. Deutliche Weichteilschwellung am medialen Fußrand. Bewegungen im oberen Sprunggelenk in Dorsalflexion frei, in Plantarflexion zu 50% eingeschränkt; unteres Sprunggelenk völlig kontrakt. Bewegungen im Lisfrankschen Gelenk frei, im Chopartschen Gelenk aber fixiert. — Deutliche Atrophie der rechten Wade.

Röntgenbilder: Am linken Fuß außer einem stark gekippten Talus, dessen distale Gelenkfläche unregelmäßig und höckrig ist, kein pathologischer Befund. Am *rechten Fuß verwaschene Knochenstruktur* und hochgradige Osteoporose der Fußwurzelknochen. *Vom Os naviculare* und *cuneiforme I* sind *nur noch unregelmäßig konturierte Reste* der Knochenstruktur zu erkennen. Die distalen Anteile des Talus und Calcaneus und die proximalen Anteile des Cuboids zeigen eine stärkere Kalkeinlagerung.

Am 1. 2. 1957 wurde das damals 3jährige Kind in Kutzenberg *operiert.* Nach Freilegung des Talus zeigte sich, daß ein *Os naviculare nicht vorhanden* war. Man fand nur noch derbes Kapselgewebe mit fraglichen Knorpelresten. Aus der Gegend des Os naviculare wurde Gewebe zur histologischen Untersuchung entnommen.

Histologischer Befund (Prof. Dr. E. Müller, Pathologisches Institut der Universität Erlangen): Die derben Gewebsstreifen zeigen einen Aufbau aus faserreichen, teilweise parallel angeordneten Zügen aus Bindegewebe mit unterschiedlichem Kernreichtum. In einigen Schnitten war die parallele Struktur aufgelockert und zeigte zellreichere Züge, die einen ungeordneten Verlauf erkennen ließen. Daraus resultierte stellenweise eine Knospen- und Knötchenbildung. Zwischen diesen Bindegewebszügen waren lockere Bindegewebsstrukturen zu erkennen, die von Capillaren durchzogen wurden. An einer Stelle grenzte ein schmaler Saum bzw. eine Schale aus hyalinem Knorpel an zellreiches Bindegewebe, der *starke regressive Veränderungen* aufwies. An diesen Knorpelsaum schlossen sich *nekrotische Knochenbälkchen* an. Zwischen diesen lag osteoides Gewebe, das die schmalen Spalträume zwischen den

Bälkchen erfüllte. An einer Stelle fand sich von nekrotischem Knochengewebe umschlossenes Fettmark. Granulationsgewebe oder frische entzündliche Infiltrate waren nirgends nachzuweisen. — *Diagnose:* Es handelt sich um einen *degenerativen Knochen- und Knorpelprozeß*, teilweise unter dem Bilde der Osteochondritis dissecans. Hinsichtlich der Anamnese, dem Alter der Patientin und der Lokalisation des Prozesses dürfte die Köhlersche Erkrankung des Os naviculare im Sinne der *aseptischen Knochennekrose* in Erwägung gezogen werden.

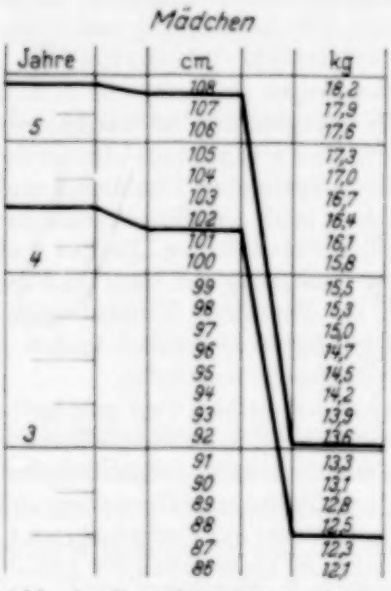


Abb. 1. Somatogramme unserer Patientin im Alter von 4 ½ und 5 ½ Jahren

Im August 1957 traten bei dem 3½jährigen Mädchen auch im *linken Fuß Beschwerden* auf. Es wurde ambulant in der Tuberkuloseheilstätte Kutzenberg vorgestellt. Der Gang war unbeholfen und stampfend, weil der Fuß nicht abgerollt werden konnte. Das rechte Fußgewölbe war gut gebildet. Die Plantarflexion war etwas behindert und das untere Sprunggelenk teilweise versteift. Am linken Fuß fand sich *über dem Os naviculare eine leichte Schwellung mit Druckschmerz.* Die Plantarflexion war etwas behindert, das untere Sprunggelenk völlig kontrakt. Das *Röntgenbild* zeigte jetzt, so wie früher am rechten Fuß, eine *verwaschene Knochenstruktur*, eine *Osteoporose der Fußwurzelknochen. Das Os naviculare erschien wie angenagt.* — Therapie: Gipsverband in Plantarflexion.

Im Laufe des 4. Lebensjahres kam es zu immer größerer Bewegungseinschränkung. Das Kind konnte nur ganz steif laufen. Am 29. 9. 1958 wurde Elisabeth M. zur ersten stationären Behandlung in die Universitäts-Kinderklinik Erlangen aufgenommen.

Abb. 2 Abb. 3

Abb. 2. Unsere Patientin im Alter von 4 ½ Jahren: Hypertelorismus, kurze Nase, langes Philtrum, kleiner Mund, schmale Lippen

Abb. 3. Profilaufnahme im gleichen Alter: flaches Gesicht, Progenie

Befunde

Das 4½jährige Mädchen ist 1,02 m groß und wiegt 12,5 kg (Abb. 1).

Kopf: Das Kind hat eine auffallende flache Gesichtsebene mit tiefliegenden Augen, Hypertelorismus, kleiner, schmaler, wenig über das Gesichtsprofil hervorragenden Nase und einem kleinen Mund mit sehr schmalen Lippen (Abb. 2 u. 3).

Abb. 4. Seitliche Röntgenaufnahme des Schädels: kleiner, flacher Gesichtsschädel mit Progenie

Zahnstatus (Dr. Fleischer-Peters, Kieferorthopädische Abteilung der Universitätsklinik für Zahn- und Kieferkrankheiten, Erlangen): Das Milchgebiß zeigt einen gewissen Engstand im Frontzahnbereich des Ober- und Unterkiefers. Die Frontzähne okkludieren in Kantenbißstellung, der Unterkiefer läßt eine gewisse Tendenz zu mesialer Bißlage erkennen. Der Gaumen ist normal hoch.

Röntgenbilder: Die anterior-posteriore Aufnahme zeigt außer einem *engen Oberkiefer* keinen pathologischen Befund. — Die seitliche Aufnahme läßt verstärkte Impressiones digitatae, eine *sehr flache Gesichtsebene* und eine Progenie erkennen (Abb. 4). — Das Fernröntgenbild zeigt einen *relativ kleinen Gesichtsschädel* bei *zu*

flacher Gesichtsebene. Seine kraniometrische Auswertung ergibt eine geringe *Retroposition des Oberkiefers* bei gleichzeitiger *Anteinklination des Kauorgans.* Gnathometrisch fällt eine *starke Hypoplasie im posterioren Bereich* des Unterkiefers auf. Daraus ist auf eine funktionelle Minderleistung des Gebisses zu schließen, da auch der Kiefergrundebenenwinkel vergrößert ist. Wahrscheinlich ist die Ursache eine Hypoplasie des Masseters.

Abb. 5. Handwurzelaufnahme rechts im Alter von 10 Monaten (Orthopädische Klinik Altdorf): fehlende Verknöcherung von Capitatum und Hamatum, leichte Becherung der Ulna, normaler Abstand zwischen Meta carpalia und Unterarmknochen

Rumpf: Allgemeine Hypotonie der Muskeln und des Bandapparates. Die *Schulter- und obere Rumpfmuskulatur ist hypoplastisch.* Die Wirbelsäule ist gerade, die mittlere Brustwirbelsäule leicht kyphotisch. Der Thorax ist schmal und bildet eine leichte Trichterbrust.

Röntgenbilder: Das seitliche Bild der Brust- und Lendenwirbelsäule läßt eine ausgeprägte Kyphose im mittleren Anteil der Brustwirbelsäule erkennen Die anterior-posteriore Übersichtsaufnahme zeigt einen sehr schmalen Thorax.

Herz und Lunge sind klinisch ohne pathologischen Befund. Der Leib ist weich, die Leber und die Milz sind nicht vergrößert. Das Genitale ist altersentsprechend entwickelt.

Obere Extremitäten: Es fällt eine *Hypoplasie des M. deltoideus* beiderseits auf. Die *Unterarmmuskulatur ist wenig entwickelt.* Die Hände erscheinen wegen der schmalen Ausbildung der Handwurzelgegend, in der bereits eine deutliche Lücke zu fühlen ist, verkürzt. Die Schulter- und Ellenbogengelenke sind frei beweglich. Die Handgelenke schlottern. Sie sind nach ulnar fast völlig, nach radial etwa bis zu einem Winkel von 60° umzubiegen. Auch die Dorsal- und Volarflexion ist bis weit über das normale Maß hinaus möglich. Die Fingergelenke sind frei beweglich, es überwiegen die ulnaren Flexoren und Extensoren. Beide Zeigefinger sind nicht abzubiegen.

Röntgenbilder (Abb. 6): Die dorso-volare Übersicht der rechten Hand zeigt im Vergleich zur letzten Aufnahme (Januar 1955) eine eben angedeutete Anlage der Epiphysenkerne des Radius und des Metacarpale I. Die *Metacarpalia sind nach ulnar abgewichen.* Der *Bereich der Handwurzel ist beträchtlich verschmälert.* Die proximalen Anteile der Metacarpalia sind *unscharf und unregelmäßig begrenzt,* als ob an ihnen ein *destruierender Prozeß* vor sich ginge. Die Epiphysenkerne der Phalangen sind angelegt. Die *Mittelphalanx II und V ist kleiner als die der anderen Finger.*

Untere Extremitäten: Die *Oberschenkelmuskulatur* ist *hypoton,* die *Unterschenkelmuskulatur hochgradig hypoplastisch.* Der rechte Unterschenkel ist 1 cm kürzer als der linke. Die Fersen stehen in Varusstellung. *Hohlfuß und Pes adduktus* beiderseits. — Die Hüftgelenke, oberen Sprunggelenke und Kniegelenke sind frei beweglich, in den unteren Sprunggelenken sind die Bewegungen bis zu 50% eingeschränkt. Beim Laufen rollt die Patientin den Fuß nicht ab, sondern stampft steif auf den Außenkanten der Füße, während sie die Zehen maximal spreizt, um mit ihnen Halt zu gewinnen.

Abb. 6. Röntgenaufnahme der rechten Hand im Alter von 4 ½ Jahren: Epiphysenkerne von Radius und Metacarpale I eben angedeutet; übrige Handwurzelknochen fehlen. Abstand Metacarpalia—Unterarmknochen sehr schmal. Ulnare Deviation der proximal unscharf begrenzten Metacarpalia. Hypoplasie der Mittelphalangen II und V

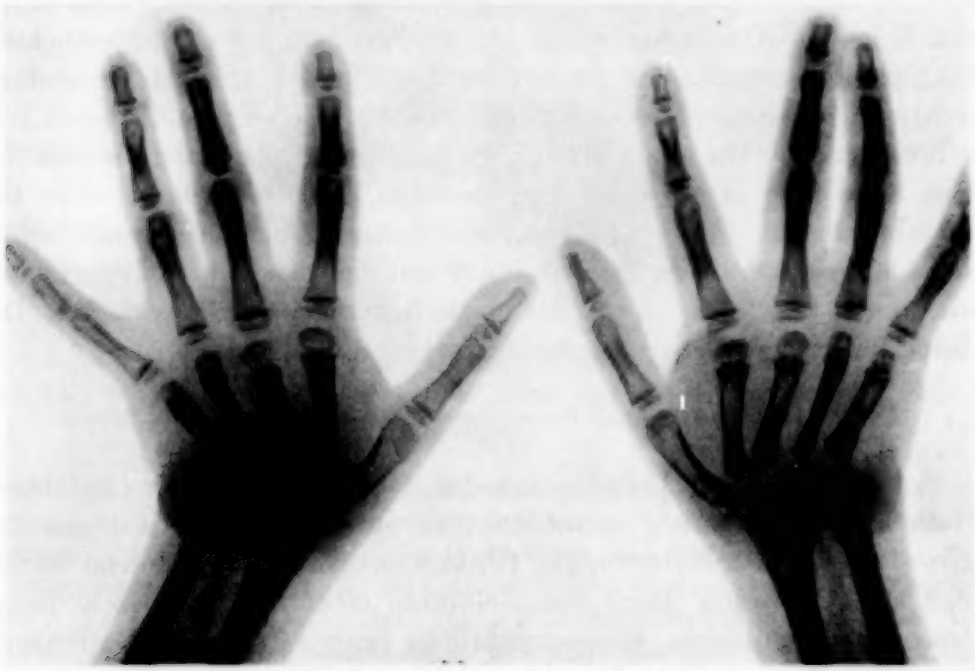


Abb. 7. Röntgenaufnahmen beider Hände im Alter von 5 ½ Jahren: Der osteolytische Prozeß an den Metacarpalia ist links mehr als rechts fortgeschritten, der Spalt der Handwurzel weiter verschmälert, die ulnare Deviation ist noch ausgesprochener

Röntgenaufnahmen: Am linken Fuß ist die Osteoporose im Vergleich zur letzten Aufnahme (Januar 1957) fortgeschritten. Der distale Tibiaepiphysenkern ist unregelmäßig, aber scharf begrenzt. Das *Os naviculare scheint nur noch eben angedeutet vorhanden* zu sein. Die proximalen Anteile der Metatarsalia II—V sind unregelmäßig, aber scharf begrenzt. — Am rechten Fuß ist im Vergleich zur Aufnahme vor $^3/_4$ Jahren die Knochenstruktur in der Fußwurzel wieder deutlicher zu erkennen, auch sind die Fußwurzelknochen wieder besser voneinander abgegrenzt. Allerdings ist der *Calcaneus* nicht mehr gewachsen, so daß er *kleiner* ist *als der des linken Fußes.* Der Talus ist noch weiter nach vorne abgerutscht. Das Cuboid ist anscheinend noch kleiner geworden. *Vom Os naviculare und den Cuneiformia sind nur noch angedeutete Reste* vorhanden. — Die Tibiae und Fibulae sind außerordentlich grazil ausgebildet (Abb. 8).

Becken: Das Becken ist relativ klein. Am *Röntgenbild* ist außer einer *Hypoplasie beider Darmbeinschaufeln* kein pathologischer Befund.

Nervensystem: Die Reflexe sind normal. Die grobe Sensibilität ist in Ordnung. Die Untersuchung durch einen Facharzt für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten ergab eine Rachenmandelhyperplasie. Die Augen unserer Patientin zeigten keinen pathologischen Befund. Die Tuberkulinproben nach Mantoux waren bis 1/100 negativ.

Laboratoriumsuntersuchungen: Blutbild: geringe Anämie; weißes Blutbild normal. Außer einer *konstanten Hypophosphatasämie* normale Serumwerte. Urin o. B. Wasserstoß normal. Hämatologische Geschlechtsbestimmung: chromatinpositiv.

Zusammenfassung der Befunde

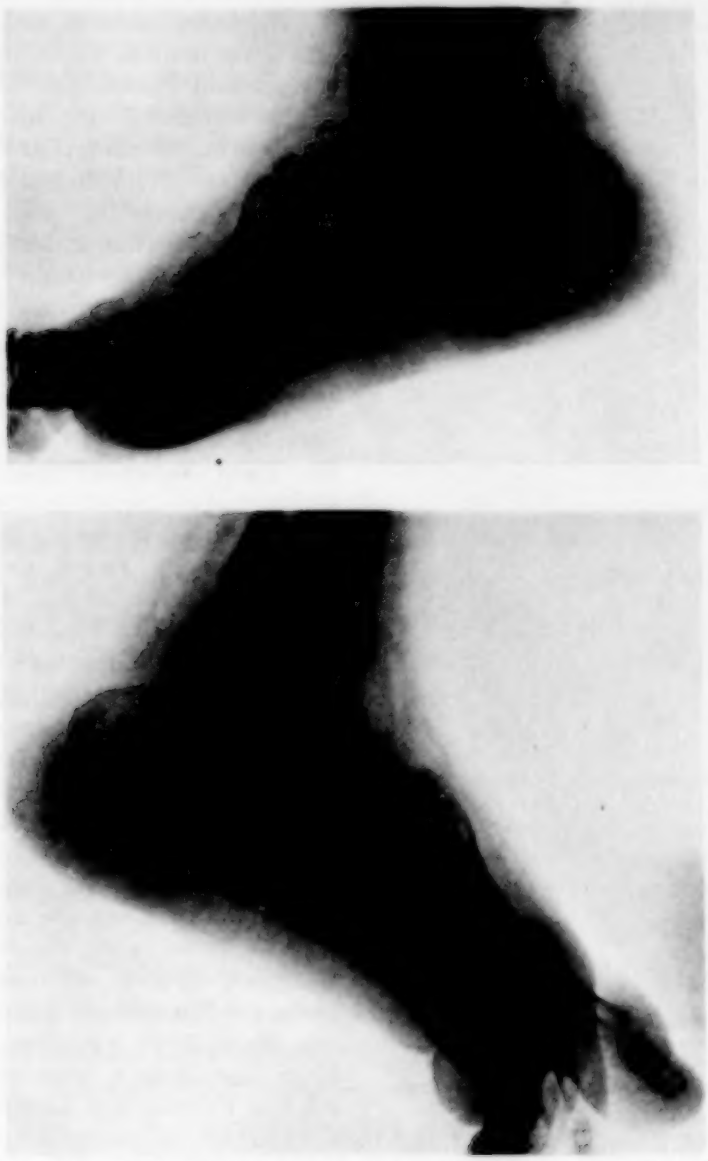
Es handelt sich bei unserer Patientin um eine fortschreitende Zerstörung der Hand- und Fußwurzelknochen. Wohl als Folge dieses Prozesses kam es zur Ausbildung von Klumpfüßen und zu einer erheblichen Störung des Ganges. Auch die ulnare Abweichung beider Hände dürfte eine Folge der Knochenerkrankung sein. Die histologische Untersuchung des Operationspräparates aus der rechten Fußwurzel ergab einen degenerativen, an Knorpel und Knochen lokalisierten Prozeß, dessen Bild teilweise an die Osteochondritis dissecans erinnert. Außerdem besteht bei dem Kind eine Hypoplasie der gesamten Skeletmuskulatur. Die Gesichtsbildung ist auffällig. Bei einer sehr flachen Gesichtsebene mit kleiner Nase, langem Philtrum, kleinem Mund hat das Kind einen Hypertelorismus mäßigen Grades sowie einen zurückverlagerten Oberkiefer. Der Unterkiefer zeigt eine Hypoplasie im posterioren Bereich.

Diagnose

Entsprechend der Lokalisation der Störungen und der charakteristischen Gesichtsbildung vermuteten wir zunächst, daß es sich um eine *„Cranio-carpo-tarsale Dystrophie"* (Freeman u. Sheldon) handeln würde, doch stimmten eine Reihe von Befunden nicht mit der Beschreibung dieser Autoren überein. Eine ausführliche Besprechung und Abgrenzung von diesem und anderen Krankheitsbildern folgt.

Therapie

Wegen des erniedrigten Gehaltes an alkalischer Serumphosphatase gaben wir Volon (2mal 1 Tbl./Tg.), als Schutz gegen Infekte Tardocillinsaft (3mal 450000 E/Woche) und außerdem 50 mg Ephynal/Tg., 2mal 2 Dragees Ospulvit/Tg. und



a b

Abb. 8 a u. b. Seitliche Röntgenaufnahme des linken und rechten Fußes mit 4 ½ Jahren: Osteolyse der Ossa navicularia; Calcaneus und Talus rechts kleiner als links

12 Tr. Multibionta/Tg. Es wurden Schuhe mit besonderen Einlagestützen und Liegeschienen für die Nacht angefertigt, um eine weitere Verkrümmung der Füße zu verhindern. Die Patientin wurde am 18. 11. 1958 nach Hause entlassen.

Nachuntersuchung am 16. 12. 1958: In den letzten Wochen ging es dem Mädchen gut. Seit 2 Tagen hinkt es auf dem linken Fuß, der äußerlich unauffällig ist. Wir verordneten für weitere 4 Wochen Volon und ließen das Kind 3 Tage lang im Bett liegen, um die Füße zu entlasten.

Nachuntersuchung am 19. 2. 1959: Die Patientin ist 4 cm gewachsen, hat aber nicht zugenommen. Der Gang ist besser, wenn auch immer noch stampfend. *Alkalische Serumphosphatase mit 8,4 BE normal.*

Abb. 9. Dorsoplantare Röntgenaufnahme des rechten Fußes mit 6 Jahren: Der osteolytische Prozeß hat die proximalen Anteile der Metatarsalia ergriffen

Röntgenaufnahmen: Rechte Hand unverändert. Linker Fuß: *Os naviculare nicht mehr vorhanden.*

Nachuntersuchung am 2. 6. 1959: In der Zwischenzeit hatte das Kind eine Grippe und Pneumonie. Seit dieser Zeit macht das Kind das linke Knie steif und hinkt, es klagt aber nicht über Schmerzen. Beim Gehen hat das Kind wenig Ausdauer. Es rollt den linken Fuß, auf dem es hauptsächlich die Außenkanten belastet, nicht ab.

Röntgenbilder: Rechte Hand unverändert. Links *Metacarpalia II—IV weiter abgebaut.* Metacarpale I hat keinen Epiphysenkern. Linker Fuß unverändert. Rechts fällt der Größenunterschied des Talus gegenüber links noch stärker auf.

Therapie: Weiterhin 2mal 1 Volon, Tardocillinsaft, Evion, Calcipot, Multibionta. In den nächsten 4 Wochen soll das Kind im Bett bleiben.

Nachuntersuchung am 2. 7. 1959: Der Gang ist besser, das Kind soll langsam wieder aufstehen.

Zweite stationäre Aufnahme vom 10.—26. 8. 1959: Seit einigen Tagen klagt das Kind über Schmerzen im rechten Knie.

Befund: Das 5½jährige Mädchen ist sehr lebhaft. Es hat die normale Größe für sein Alter, aber das Gewicht eines 3jährigen Kindes. Das Gesicht ist sehr flach, die Wangen sind voller geworden. Der Rumpf ist ziemlich abgemagert. Herz und Lunge sind ohne pathologischen Befund. Die Extremitäten sind sehr mager. Der Gang ist schlecht. Das Kind biegt das rechte Knie nicht ab, hinkt stark nach links und geht stampfend.

Röntgenbefund: Osteoporose der distalen Abschnitte der Oberschenkel. Rechter Unterschenkel: 3 cm unterhalb der Tibiaepiphyse *bandförmige Unterbrechung der Knochenstruktur und der Corticalis.* Die *Fraktur* verläuft von lateral oben nach medial unten. Deutliche periostale Reaktion, beiderseits Callusbildung. Beurteilung: Als Ursache der Schmerzen im rechten Knie fand sich eine *Spontanfraktur* im oberen Drittel der rechten Tibia, die bereits reichlich Callusbildung zeigte. Der Befund darf als *Ermüdungsfraktur* gewertet werden. Daher ließen wir das Kind einige Zeit im Bett liegen. Wir gaben 15 mg Vitamin D_3, täglich ½ l Milch, Evion, Calcipot, setzten aber das Volon ab, da es bei längerer Anwendung bekanntlich zu Verkalkungsstörungen führt.

Laboratoriumsbefunde: Blutbild und Serumwerte normal. *Alkalische Serumphosphatase mit 3,2 BE wieder erniedrigt.* Außer einer konstanten leichten *Albuminurie* kein pathologischer Nierenbefund. Ausscheidung der Gesamtcorticoide mit 1,9 mg/Tg. und der neutralen 17-Ketosteroide mit 0,8 mg normal. Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH im Eosinophilentest normal. Urinchromatographie: weder vermehrte Ausscheidung normalerweise vorhandener Aminosäuren, noch pathologische Aminoacidurie.

Nachuntersuchung am 10. 11. 1959: Allgemeinzustand des Kindes gut; links noch deutlichere Hohlfußbildung.

Röntgenbilder: Noch ausgeprägtere Hohlfußstellung als früher. An der Stelle der alten Fraktur ist noch ein Periostreifen und eine vermehrte Einlagerung von Calciumsalzen sichtbar. — Rechte Hand unverändert. Links *Abbau der Metacarpalia II—IV noch weiter fortgeschritten* und ulnare Deviation noch ausgeprägter (Abb. 7).

Nachuntersuchung am 9. 2. 1960: Das Kind bekam vor 4 Wochen nochmals 15 mg Vitamin D_3. Das Gesicht ist noch flacher geworden. Die *rechte Handwurzel ist stark geschwollen.* Sonst geht es dem Kind recht gut.

Nachuntersuchung am 2. 6. 1960: Das Mädchen bekam einen Fahrstuhl. Es läuft aber trotzdem den Weg in den Kindergarten am Tag 4mal, ermüdet aber rasch.

Röntgenbilder: Der *Zerstörungsprozeß an den Metatarsalia ist weiter fortgeschritten* (Abb. 9).

Zusammenfassung und Besprechung der Befunde

Im Vergleich zum ersten stationären Aufenthalt hat sich der Lokalbefund an den Händen und Füßen leider verschlechtert. Jetzt sind auch die distalen Anteile der Unterarm- und Unterschenkelknochen vom Zerstörungsprozeß betroffen. Die Spontanfraktur der rechten Tibia dürfte aber Folge der entkalkenden Volontherapie sein, ist als Ermüdungsfraktur aufzufassen und heilte unter entsprechender Therapie ab. Die Hypophosphatasämie ließ sich wiederum bestätigen. Durch Mischung mit Serum normaler und erhöhter Phosphataseaktivität ließ sich ausschließen, daß ein Phosphatasehemmstoff im Serum der Patientin vorhanden ist. Da sich bei der Urinchromatographie kein Phosphoräthanolamin nachweisen ließ, ist eine Hypophosphatasie (RATHBUN) unwahrscheinlich[1, 5, 14, 22, 26, 39]. Störungen des Calcium- und Phosphorstoffwechsels und der Nebenschilddrüsenaktivität waren bis auf einen an der oberen Grenze der Norm liegenden Serumcalciumspiegel nicht nachzuweisen. Der Befund eines erhöhten Serumcholesterinspiegels ist nicht einzuordnen. Dagegen dürfte die geringe Ausscheidung von Gesamtcorticoiden und 17-Ketosterioden bei normaler Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH Folge der vorangegangenen Therapie mit Nebennierenrindenhormonen sein. Außer einer konstanten Albuminurie fand sich kein Anhalt für eine Nierenerkrankung. Es ist den ganzen Untersuchungsbefunden nach unwahrscheinlich, daß eine allgemeine Stoffwechselstörung Ursache der Veränderungen am Knochen ist.

Auf die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit gewissen Symptomen der Cranio-carpo-tarsalen Dystrophie wurde bereits hingewiesen. Darum sollen die bisher beschriebenen Beobachtungen dieses Krankheitsbildes im Folgenden besprochen werden.

Besprechung und Abgrenzung der Beobachtung gegenüber ähnlichen Krankheitsbildern

Freeman u. Sheldon beschrieben 1938 2 nicht verwandte Kinder, die wegen einer eigenartigen Gesichtsbildung und Hand- und Fußmißbildungen bisher unbekannter Art auffielen. Die Krankheit wurde als Cranio-carpotarsale Dystrophie bezeichnet[7]. 1953 berichtete Otto[21] über einen 3. Fall von Cranio-carpotarsaler Dystrophie, dem er weitere Beobachtungen hinzufügen konnte. Außerdem berichtete Külz über eine Beobachtung. Die von Freeman u. Sheldon beobachteten Kinder, ein Knabe und ein Mädchen, waren beide Frühgeborene und erste Kinder ihrer Eltern. Die Familienanamnesen waren unauffällig. Gleich nach der Geburt fiel auf, daß die Hände und Füße deformiert waren. Die Hände wiesen eine ulnare Deviation auf. Auf den Röntgenbildern konnten keine pathologischen Veränderungen beobachtet werden. Die Füße waren in Equinovarusstellung deformiert, die Röntgenbilder ergaben keinen Anhalt für einen osteolytischen Prozeß. Auffallend war die Gesichtsbildung. Der Gesichtsschädel war im Vergleich zum Hirnschädel zu klein. Die Gesichtsebene war sehr flach. Die Augen waren tief eingesunken und weiter als normal voneinander entfernt. Die Nasenwurzel war sehr breit gegenüber der schmalen, nicht aus dem Gesichtsniveau hervorragenden übrigen Nase. Die Wangen waren dick, rot und glänzend. Das Philtrum war sehr lang, der Mund klein mit schmalen Lippen. Auf der Röntgenaufnahme des Kopfes fielen 3 Besonderheiten auf: eine steilgestellte vordere Schädelgrube, eine unvollständige Vereinigung des Os frontale mit der vorderen Schädelgrube, so daß das untere Ende der Schädelgrube einen freien Fortsatz bildete und ein im Vergleich zum queren Durchmesser des Schädels zu kleiner Gesichtsschädel.

Die Kinder wurden bis zu einem Alter von 30 bzw. 19 Monaten beobachtet, wobei der Befund im wesentlichen unverändert blieb. Otto beobachtete seine Patientin, die fast die gleichen Symptome wie die von Freeman u. Sheldon beschriebenen Kinder aufwies, bis zu ihrem 5. Lebensjahr. Auch hier blieben die Befunde ziemlich unverändert.

Die Cranio-carpotarsale Dystrophie weist also einige Symptome auf, die wir auch bei unserer Patientin fanden: die eigenartige Gesichtsbildung, carpale und tarsale Deformitäten. Im Unterschied zur Cranio-carpotarsalen Dystrophie sind die Hand- und Fußmißbildungen bei unserer Patientin aber nicht angeboren, sondern Folge des osteolytischen Prozesses. Durch die mit Röntgenbildern belegte progrediente Osteolyse unterscheidet sich dieses Krankheitsbild wesentlich von der Cranio-carpotarsalen Dystrophie.

Ein weiteres Krankheitsbild, dessen Symptome zum Teil denen unserer Patientin gleichen, ist die von François[6] 1943 beschriebene Erkrankung,

die unter dem Namen *Dystrophia dermochondro-cornealis familiaris* bekannt ist. François beobachtete Geschwister, deren Vater Epileptiker und debil war. Sie waren bei der Geburt normal. Mit 1—2 Jahren kam es zu Deformierungen der Hände und mit etwa 5 Jahren traten Beschwerden in den Füßen auf. Auf den Röntgenbildern konnte man bis zum 11. bzw. 12. Lebensjahr der Kinder eine fortschreitende Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen verfolgen. Außerdem fielen bei den Kindern Hautknoten auf, die immer wieder verschwanden, um an neuer Stelle wieder zu entstehen. Mit 8—9 Jahren begannen die Veränderungen der Cornea in Form zentraler, subepithelialer, degenerativer Trübungen. Die alkalische Serumphosphatase war stark erniedrigt.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Hautknoten zeigte, daß diese aus festem, kollagenem Bindegewebe mit kompakten kollagenen Fasern bestanden. Charakteristisch waren kleine Gruppen von großen Zellen, mit randständigem Kern und teilweise vacuolisiertem Protoplasma. Diese Schaumzellen waren xanthomatös. Diagnose: einfache Fibrose oder Lipoidose. Am histologischen Präparat der Cornea zeigten die vorhandenen Histiocyten in der Bowmanschen Membran, daß die Veränderungen sich mit denen der Haut deckten.

Ein weiterer Fall von Dystrophia dermo-chondro-cornealis wurde durch die Veröffentlichung von Wiedemann[31] 1958 bekannt. Er beschrieb ein Mädchen, in deren Familien Krankheiten im Sinne eines Arthritismus (Diabetes, Rheuma, Gicht) vorhanden sind. Der Vater war astigmatisch, die Mutter litt an einer nicht genau bekannten Retinaaffektion, die sich im 6. Monat der 3. Gravidität (Patientin) manifestierte und auf die Fovea centralis beschränkt blieb. Bei der Patientin entwickelten sich in der gleichen Reihenfolge die gleichen Symptome wie bei den von François beobachteten Kindern. Der Serumphosphatasegehalt soll aber normal gewesen sein. Die Patientin sei trotz der erheblichen Deformierungen der Hände und Füße noch recht leistungsfähig gewesen. Sie konnte zeichnen, auf der Maschine schreiben, Klavier spielen und bis zu 6 km ohne große Ermüdung wandern.

Die charakteristischen Veränderungen an den Händen und Füßen unserer Patientin scheinen denen der Kinder mit Françoisscher Krankheit auch in der zeitlichen Reihenfolge ihres Auftretens sehr ähnlich zu sein. Xanthomatöse Hautknoten konnten wir bei unserer Patientin nicht beobachten. Die Corneatrübungen traten in den beschriebenen Fällen erst im Alter von etwa 8 Jahren auf, so daß sie bei unserer Patientin noch gar nicht vorhanden sein müssen. Andererseits fehlen bei der Françoisschen Krankheit die eigenartigen Gesichtserscheinungen unserer Patientin.

Auch mit dem *Syndrome osteodystrophique* de nature *congenitale* probable, das 1956 von Julien Marie[16] beschrieben wurde, hat die

Tabelle

	Kopf		Obere Extremitäten	
	Schädel	Gesicht		Röntgenbild
Eigene Beobachtung	Großer Hirn-, kleiner Gesichtsschädel	Flache Gesichtsebene, starre Mimik	2. Jahr: fortschreitende Deformierung, ulnare Deviation	Fortschreitende Osteolyse der Hand
Cranio-carpotarsale Dystrophie	Großer Hirn-, kleiner Gesichtsschädel	Flache Gesichtsebene, starre Mimik	Angeborene Deformierung der Hände; ulnare Deviation	Keine Osteolyse
Dystrophia dermochondrocornealis	—	9. Jahr: zentrale subepitheliale Corneatrübung	2. Jahr: fortschreitende Deformierung der Hände	Fortschreitende Osteolyse der Handwurzel
Syndrome osteodystrophique	Kleiner Schädel suborbitale Gebiete zurückgezogen	Mittelgroße Nase	5. Jahr: fortschreitende Deformierung der Hände. 9. Jahr: Deformierung der Unterarme. 12. Jahr: Deformierung der Ellenbogengelenke	Fortschreitende Osteolyse

Krankheit unserer Patientin viele Symptome gemeinsam. Marie beobachtete ein Mädchen, das bei der Geburt und in den ersten 4 Lebensjahren unauffällig war. Mit 5 Jahren begannen Gangstörungen, die mit der Zeit zunahmen, zur Deformierung der Füße und zur Verkürzung der Beine führten. Am Röntgenbild ließ sich eine fortschreitende Osteolyse der Fußwurzelknochen verfolgen, die später auch auf die Unterschenkelknochen übergriff. Gleichzeitig kam es auch an den Händen zu fortschreitender Deformierung. Die *Röntgenbilder* zeigten wie an den Füßen eine progrediente Zerstörung der Handwurzelknochen und später auch der Ellenbogengelenke. — Außerdem fehlte bei dem Mädchen die erste Rippe rechts ganz, links war sie atrophiert. Die Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule ließen normale Wirbelkörper, aber atrophierte Dornfortsätze erkennen. Im Brustbereich waren die Dornfortsätze hypertrophiert, die Querfortsätze bildeten richtige Flügel; die Wirbelkörper waren hoch und schmal. An der Lendenwirbelsäule waren die Dornfortsätze atrophiert. Der Schädel des 17jährigen Mädchens war klein, das Gesicht infantil. Im Serum fiel ein verminderter Phosphatasegehalt auf.

Histologische Untersuchung der Probeexcision aus einer osteolytischen *Rippe:* Es findet sich eine beträchtliche Verdünnung der Compacta und

Tabelle

Untere Extremitäten Röntgenbild	Wirbelsäule	Haut	Alkalische Serumphosphatase
3. Jahr: fortschreitende Deformierung, Klumpfüße	Fortschreitende Deformierung der Fußwurzel	—	—	Erniedrigt
Angeborene Deformierung, Klumpfüße	Keine Osteolyse	—	—	Erniedrigt oder normal
5. Jahr: fortschreitende Deformierung der Füße	Fortschreitende Osteolyse der Fußwurzel	Skoliose der Lumbalwirbelsäule	Xanthomatöse Hautknoten	Erniedrigt oder normal
5. Jahr: fortschreitende Deformierung der Füße	Fortschreitende Osteolyse	HWS: Dornfortsätze atrophiert. BWS: Dornfortsätze hypertrophiert. LWS: Dornfortsätze atrophiert	—	Erniedrigt

Spongiosa und ein Überschuß an Osteoclasten. Es sind viele Capillaren vorhanden, das Mark und die Weichteile sind extrem vascularisiert. Probeexcision aus der Clavicula: Im Knochenmark sind zahlreiche blutgefüllte Capillaren mit dünnen Gefäßwänden vorhanden. In dem fibrösen Gewebe, das das verschwundene Knochengewebe ersetzt, sind viele, reich anastomosierte Gefäße, die von hohen Endothelzellen ausgekleidet sind, vorhanden. Sie enthalten aber keine Erythrocyten. Nach Gorham u. Stout[8] soll dieser Befund der Hämangiomatose ähneln.

Unsere Patientin hat also viele Symptome des Syndrome osteodystrophique: die fortschreitende Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen, auffallende Gesichtsbildung (wenn sie auch von Marie nicht so charakteristisch beschrieben wurde wie von Freeman u. Sheldon) und eine Hypophosphatasämie. Andererseits zeigt unsere Patientin weder Wirbelveränderungen noch Rippenatrophien. Die histologische Untersuchung der osteolytischen Rippe der Patientin Maries zeigte, daß der verschwundene Knochen wie bei unserer Patientin durch fibröses Bindegewebe ersetzt wurde. Marie beschrieb als Charakteristikum ein extrem vascularisiertes Mark und viele reich anastomosierte Gefäße, die keine Erythrocyten enthielten. Er glaubt, daß die Capillarproliferationen die Osteolyse

hervorrufen. Dagegen fielen bei der Probeexcision aus dem Bereich des Os naviculare unserer Patientin keine ausgesprochenen Capillarproliferationen auf. Es wird später noch gezeigt, daß es sich trotzdem um ähnliche Störungen handeln kann, wenn man die reichliche Gefäßproliferation als früheres Stadium der Osteolyse annimmt.

Der Vergleich der einzelnen Symptome unserer Patientin mit den beschriebenen Krankheitsbildern ergab, daß es sich bei ihr trotz der ähnlichen äußeren Erscheinungen nicht um eine Cranio-carpo-tarsale Dystrophie handelt. Nahe Verwandtschaft der Symptome und des Verlaufes der Erkrankung besteht zur Françoisschen Krankheit und zum Syndrome osteodystrophique. Vielleicht ist die Dystrophia dermo-chondro-cornealis nur eine Abart des Syndrome osteodystrophique. Eine Entscheidung darüber ist wegen der Seltenheit der Erkrankungen nicht zu treffen.

Die Tabelle soll das Wichtigste über die Differentialdiagnose dieser Erkrankung gegenüber dem *Freeman-Sheldon-Syndrom*, der *Françoisschen* Krankheit und dem *Syndrome osteodystrophique* veranschaulichen.

Lokalisation und Charakter der Veränderungen bei einigen carpotarsalen Verknöcherungsstörungen, die bei Erwachsenen beschrieben wurden[25, 27, 28] weisen neben abweichenden Symptomen gewisse Gemeinsamkeiten mit den geschilderten Krankheitsbildern auf. In den von Schinz u. Furtwängler sowie von Schmidt mitgeteilten Fällen handelte es sich um familiäre Störungen in der Anlage der Handwurzel- und Fußwurzelknochen, um Verknöcherungsstörungen an den distalen Enden von Radius und Ulna sowie an den distalen Teilen der Metatarsalia und an beiden Enden der Metacarpalia. Außerdem war die Ausbildung der Epiphysenkerne verschiedener langer Röhrenknochen und der Fingerphalangen gestört. Diese Veränderungen führten bei einem Teil der beschriebenen Patienten zu einer weitgehenden Bewegungseinschränkung der Gelenke und Verkrüppelung. Da später bei einigen Patienten Corneatrübungen auftraten[24, 25], wurde das Krankheitsbild von Scharf und später von de Rudder dem Formenkreis der Dysostosis multiplex zugeordnet. Die Berechtigung dieser Auffassung wird von Ullrich vermutlich zu Recht bezweifelt, da klinisches und röntgenologisches Krankheitsbild bemerkenswert von der Pfaundler-Hurlerschen Krankheit abweichen. Dagegen läßt die Kombination der beobachteten Befunde an die von François beschriebene, ebenfalls familiäre Erkrankung denken.

Die anamnestischen Daten sind allerdings nicht so ausführlich, daß sie eine Beurteilung des Verlaufes erlauben. Den Angaben von Schmidt, der ebenso wie Stens den gleichen Patienten wie Schinz u. Furtwängler beschreibt, ist nur zu entnehmen, daß die Hornhauttrübung erst im 4. Lebensjahrzehnt begonnen haben kann. Dies war anscheinend auch bei seiner ebenfalls erkrankten Schwester der Fall. Die morphologischen Schilderungen der Befunde am Auge von François einerseits und

Schmidt andererseits entsprechen einander. Ersterer konnte nachweisen, daß die Corneatrübung ebenso wie die Hautveränderungen auf Lipoidspeicherungen beruhten. Er hält deswegen eine Störung des Lipoidstoffwechsels für die Ursache der Augen- und Knochenveränderungen.

Andererseits sind bei dem von Schinz u. Furtwängler beschriebenen Patienten Befunde hervorzuheben, die bei anderen Patienten mit craniocarpalen Dystrophien nicht beobachtet wurden: Die erhebliche Bewegungseinschränkung der Gelenke, die plumpe Ausbildung der Knochen und die epiphysären Störungen.

Pathogenese und Ätiologie

Die Veränderungen an den Extremitäten unserer Patientin ähneln den spontanen aseptischen Nekrosen, die isoliert an den verschiedensten Knochen bekannt sind und als Morbus Köhler I und II, Kienböck, König, Perthes, Schlatter, Calvé usw. bezeichnet werden. Daher sollen Pathogenese und Ätiologie der aseptischen Knochennekrosen besprochen werden.

Pathogenese der aseptischen Nekrosen

Eine mechanische Überbeanspruchung eines Skeletteiles führt zu lokalen Einbrüchen der Spongiosa. Dabei kommt es zu Blutungen in die Markräume und zur Kompression derselben. Daraus resultieren örtliche Zirkulationsstörungen, die zu lokalen Knochennekrosen führen. Durch den Abbau der Knochensubstanz kommt es zur Freisetzung von Calciumsalzen. In dem die Nekrose umgebenden Gewebe führt die örtliche Calciumüberladung entweder zu knöcherner Sklerose, wenn das Mesenchym reagieren kann, oder es kommt zu fortschreitender Knochenatrophie, wenn das umgebende Mesenchym insuffizient ist. Es ergeben sich daher folgende prognostische Möglichkeiten: Bei frühzeitiger Entlastung des Knochens ist eine weitgehende *Restitution* möglich, wenn sie auch Monate bis Jahre in Anspruch nimmt. Je mehr der Knochen aber belastet wird, um so größer ist die resultierende Deformierung. Es kommt zur *Reparation* der Knochennekrose durch Umwandlung der Umgebung in Faserknorpel und Bindegewebseinsprossung. Ist gleichzeitig die mesenchymale Reaktion gestört, dann breitet sich der Prozeß der Knochennekrose aus und es kommt zur fortschreitenden Osteolyse und damit zum *Zusammenbruch* des ganzen Knochens. Aus der Literatur sind Fälle bekannt, wo es im Anschluß an ein meist sehr geringes Trauma zu unaufhaltsam fortschreitender Osteolyse ganzer Knochen oder Knochengebiete gekommen ist. Man könnte sich vorstellen, daß die beim Abbau des nekrotischen Knochens freiwerdenden Substanzen fermentativ lytisch die benachbarten gesunden Knochen schädigen. Tritt nun noch eine relative Überbelastung dieser Knochen durch den Funktionsausfall ihres Nachbarknochens hinzu, so werden auch diese Knochen der Osteolyse anheim-

fallen. Die Histologie der Osteonekrosen ist von Dericaux[3] am Beispiel der Köhlerschen Erkrankung beschrieben worden: Der knorpelige Überzug der Metatarsalia zeigt stellenweise mucoide Degeneration, die auf kleine Inseln, nahe der Knorpel-Knochengrenze beschränkt ist. Manchmal löst sich hier der Knorpel vom darunterliegenden Knochen ab und nimmt einige Bruchstücke des Knochens mit. Unter der Knorpelhülle ist eine fibröse Zone. Unter diesen Knorpelnekroseherdchen zeigt das Knochengewebe Quellung und Nekrose. Es sind leere Knochenzellen oder veränderte Zellkerne sowie eine blasse und granulierte Grundsubstanz vorhanden. Die Knochentrabekeln weisen meist eine zentrale Nekrose auf. An einigen Stellen herrscht osteoclastische Resorption vor, während an anderen Stellen die Osteoblasten proliferieren und die Lacunen zwischen den Trabekeln ausfüllen. Die intertrabeculären Räume enthalten vorwiegend ein fibrohistiocytäres Mark. Stellenweise sind die Spongiosaräume von reichlich erweiterten Blutgefäßen ausgefüllt. Daneben findet sich auch Fettmark. Die Präparate aseptischer Knochennekrosen zeigen markante Veränderungen der Osteocyten und der Grundsubstanz. Die Osteocyten haben stark veränderte oder gar keine Kerne, stellenweise sind die leeren Zellen zusammengeballt. In der Grundsubstanz sind die osteocytären Ausläufer unterbrochen. Letztlich stirbt die Knochenzelle ab ohne Osteoclasten gebildet zu haben. Die Köhlersche Erkrankung ist also gekennzeichnet durch eine osteocytäre Nekrose und eine reaktive, von den mesenchymalen Verhältnissen abhängige Osteosklerose.

Die Veränderungen im histologischen Bild der Probeexcision des Os naviculare pedis unserer Patientin sind dem typischen Bild aseptischer Knochennekrosen sehr ähnlich, wenn auch bei letzteren kein Osteoid in den Markräumen beobachtet wird. Bei der Patientin von J. Marie fiel im histologischen Bild einer osteolytischen Rippe ein enormer Gefäßreichtum auf. Das Gewebe zeigte dabei die typischen Merkmale der aseptischen Nekrosen: osteocytäre Nekrose und fibröser Ersatz des zugrunde gegangenen Knochens. Wegen der reichlichen Capillarproliferationen sowohl in dem fibrösen Gewebe, das den Knochen ersetzte, als auch im umgebenden Muskel- und Fettgewebe, ordnete Marie die Veränderungen der sog. Hämangiomatose ein. Diese von Gorham u. Stout beschriebene Krankheit ist bei etlichen Fällen von spontaner progressiver Osteolyse beobachtet worden. Das histologische Bild ist hier durch reichliche Capillarproliferationen gekennzeichnet. Im Mark, im fibrösen Ersatzgewebe und in den umgebenden Weichteilen erscheinen stark verzweigte Capillaren, die von hohen, teilweise gequollenen Endothelzellen ausgekleidet sind, und meist reichlich Erythrocyten enthalten. Diese Gefäßwucherungen ähneln stark denen, die in den Weichteilen distal von arteriovenösen Fisteln beobachtet werden und werden daher als Hämangiomatose bezeichnet. Hämangiome im Knochen können diesen umschrieben

zerstören, aber nie vollständig auflösen, wie die Hämangiomatosen. Gorham u. Stout[8] nehmen an, daß die Capillarproliferationen im Knochenmark die Ursache der Nekrosen sind. Durch die Hyperämie käme es zu einer Störung im Gleichgewicht zwischen Osteoclasten und Osteoblasten, so daß ein Überwiegen der Knochenzerstörung über die Knochenneubildung resultiere. Wir sind aber der Ansicht, daß die übermäßige Vascularisation nicht die Ursache, sondern Folge der Nekrosen sein kann und ihren Sinn im Abtransport der bei der Nekrose anfallenden Stoffwechselprodukte hat. Hierfür sprechen auch folgende Beobachtungen, die Gorham u. Stout an den histologischen Schnitten ihrer Fälle machten:

1. An Stellen, wo gerade erst der Knochen verschwunden war, waren nur kleine Gruppen neugebildeter Gefäße zu sehen.

2. Dort, wo der osteolytische Prozeß rasch fortschritt und nur noch spärliche Züge von Knochengewebe übriggeblieben waren, waren sehr zahlreiche Capillaren, die mit Erythrocyten gefüllt waren, vorhanden.

3. In späteren Stadien zeigte das fibröse Gewebe, das an die Stelle des verschwundenen Knochens getreten war, viele frei anastomosierende Gefäße, die aber von Erythrocyten leer waren und eine Auskleidung von gequollenen Endothelzellen hatten.

4. In einem Fall konnte sogar später das Verschwinden dieser Gefäße beobachtet werden.

Obwohl das histologische Bild bei unserer Patientin keine ausgesprochene Capillarproliferation erkennen läßt, braucht es sich hier nicht um eine andere Störung als beim Syndrome osteodystrophique handeln. Es kann sein, daß die Osteolyse bei unserer Patientin zum Zeitpunkt der Probeexcision sich in einem anderen Entwicklungsstadium befand, als die Nekrosen der von Marie untersuchten Knochen seiner Patientin.

Ätiologie der beschriebenen Störungen

Als Ursache der spontanen aseptischen Nekrosen wurden Traumen, auch Mikrotraumen und Überanstrengungen sowie Durchblutungsstörungen und Allgemeinstörungen in Betracht gezogen. Da die Osteolysen bei unserer Patientin symmetrisch an den Hand- und Fußwurzelknochen auftraten, handelt es sich zweifellos um eine Knochensystemerkrankung. Deshalb ist die *traumatische Genese* (ähnlich der Sudeckschen Erkrankung, der Kienböckschen Nekrose bei Arbeitern mit Preßlufthämmern oder den gelegentlich beschriebenen fortschreitenden Osteolysen nach Frakturen[4]) in unserem Falle sehr unwahrscheinlich. Auch Mikrotraumen und Überanstrengungen kommen als Ursache kaum in Betracht, weil die Osteolysen bei unserer Patientin nicht nur an besonders beanspruchten Stellen des Skelets auftreten, sondern symmetrisch Hände und Füße betreffen.

Auch haben die Beschwerden zu einem Zeitpunkt begonnen, wo Belastungen überhaupt noch keine Rolle spielten. Zwar hat man bei Klumpfüßen wegen der besonderen Beanspruchung des Tarsus gelegentlich Verknöcherungsstörungen der Fußwurzelknochen beobachtet[19], in unserem Fall sind aber die Klumpfüße nicht Ursache, sondern Folge der Störungen der Fußwurzelknochen. — *Allgemeine Ernährungsstörungen* werden vielfach für die Osteolysen verantwortlich gemacht. Bekannt sind die Akroosteolysen infolge trophischer Störungen der Extremitäten. Sie gehen aber mit Hautstörungen, Ulcerationen und Sensibilitätsstörungen einher, unterscheiden sich also wesentlich von unserem Krankheitsbild[9]. Aseptische Knochennekrosen kommen auch bei der Sichelzellenanämie, also bei einer anämischen Ernährungsstörung vor[18]. Bei der Osteochondrosis juvenilis coxae Perthes ist die Prothrombinzeit stark verkürzt, was für eine mangelhafte Blutzufuhr und Mangelernährung sprechen soll[11]. Bei Ernährungsstörungen der Hand- und Fußwurzelknochen sind die Ossa navicularia und lunata zuerst und am stärksten betroffen, weil sie relativ schlecht mit Gefäßen versorgt sind. Die Multangula dagegen sind reich vascularisiert, sie bleiben auch in allen beschriebenen Fällen von Osteolysen relativ lange intakt[15]. Mit den Ernährungsstörungen überschneiden sich teilweise *örtliche Störungen der Gefäßversorgung* als Ursache der Osteolysen. Experimentell konnten durch örtliche Ischämien aseptische Knochennekrosen erzeugt werden[14]. Bei Lepra kommt es infolge Wandverdickung der zuführenden Arterien zur Atrophie der Knochen, besonders der Hand- und Fußwurzelknochen[15]. Es darf hier nochmals an die Acroosteolyse erinnert werden. Beim angeborenen Klumpfuß beobachtet man ein Zurückbleiben der Entwicklung des Os naviculare und Deformierung der Fußwurzelknochen als Folge schlechter Blutversorgung[17]. Auch bei der Marie-Lerischen Krankheit handelt es sich um Ernährungsstörungen, die auf rheumatischen Veränderungen der Gefäße beruhen. Da die Störungen bei unserer Patientin selektiv die Hand- und Fußwurzelknochen betreffen, also Stellen, die sich entwicklungsgeschichtlich entsprechen, wäre es denkbar, daß in der Zeit der embryonalen Entwicklung, in der die Gefäße für diese Gebiete angelegt wurden, eine Störung eintrat. Dann wären diese Knochen relativ schlecht ernährt. — Es wären noch *lokale Anomalien des Knochenstoffwechsels* als Ursachen der Knochennekrosen zu erörtern. Die konstant verminderte Phosphataseaktivität bei unserer Patientin könnte einen Hinweis in dieser Richtung geben. Dagegen ergaben die Serum- und Urinuntersuchungen keinen Befund, der auf eine allgemeine Störung des Mineralstoffwechsels, der Nebenschilddrüsen- oder Nebennierenfunktion schließen ließe. Zu einer genauen Untersuchung der lokalen Stoffwechselverhältnisse müßte Gewebe der betroffenen Knochen histochemisch untersucht werden, was verständlicherweise nicht möglich ist.

Zur Frage der Erblichkeit der Erkrankung

Aus der Familienanamnese unserer Patientin ist bekannt, daß

1. ein Vetter des Vaters eigenartig verkrüppelt war;
2. der älteste Bruder der Patientin schon 3 Frakturen infolge geringfügiger Traumen erlitt;
3. der andere Bruder einen angeborenen Klumpfuß hat.

Man darf daher annehmen, daß mindestens eine familiäre Disposition zu Knochenerkrankungen vorhanden ist. Leider umfaßt die Sippe außer den untersuchten Familienangehörigen keine Glieder mehr, die noch untersucht werden könnten. Der Vetter des Vaters verstarb im Krankenhaus einer rheinischen Großstadt, dessen Unterlagen durch den Krieg vernichtet wurden.

François beobachtete die Störungen bei Geschwistern. Wiedemann stellte in der Familienanamnese seiner Patientin „Arthritismus" fest. Wenn sich demnach auch keine eindeutigen Erbgänge nachweisen lassen, weisen die vorliegenden Beobachtungen doch auf konstitutionelle Momente hin, die für die fortschreitende Osteolyse verantwortlich sein können. Für den konstitutionellen Charakter der Störungen sprechen auch die Gesichts- und Schädelanomalien sowie die starke Muskelhypoplasie und das Untergewicht.

Prognose

Wegen der großen Ähnlichkeit der Symptome unserer Patientin mit denen bei der *Françoisschen Krankheit* und beim *Syndrome osteodystrophique*, muß man leider annehmen, daß der Verlauf der Erkrankung unserer Patientin den obengenannten Fällen ähnlich sein wird. Wenn man die beschriebenen Krankheitsbilder zusammenfaßt, ergibt sich folgende Reihenfolge ihrer Entwicklung: Mit 2 Jahren Beginn der Osteolyse an den Handwurzelknochen, mit 3—5 Jahren auch an den Fußwurzelknochen fortschreitende Osteolyse. In den folgenden Jahren wurden auch die Metacarpalia, Metatarsalia, Unterarm- und Unterschenkelknochen vom Zerstörungsprozeß ergriffen und später auch die Ellenbogen betroffen. In einem Teil der Fälle kommt es gleichzeitig zur Bildung xanthomatöser Hautknoten und etwa mit 8 Jahren zur Ausbildung zentraler, subepithelialer Corneatrübungen.

Zusammenfassung

Es wird über ein 6jähriges Mädchen berichtet, das bei der Geburt unauffällig war und sich im 1. Lebensjahr gut entwickelte. Seit dem 8. Lebensmonat hatte es Beschwerden in den Händen und seit dem 3. Jahr Gangstörungen. Die Röntgenaufnahmen zeigen eine fortschreitende Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen, die später auch auf die Metacarpalia, Metatarsalia, Unterarm- und Unterschenkelknochen übergriffen.

Gleichzeitig fiel eine eigenartige Gesichtsbildung mit starrer mimischer Muskulatur auf. Das Krankheitsbild wurde mit ähnlichen in der Literatur beschriebenen Veränderungen, besonders der Cranio-carpotarsalen Dystrophie, der Françoischen Krankheit und dem Syndrome osteodystrophique verglichen. Es zeigte sich, daß gewisse phänomenologische Beziehungen der einzelnen Krankheitsbilder untereinander vorhanden sind, wobei zu letzteren die größte Ähnlichkeit besteht, wenn auch bei unserer Patientin keine Anomalien der Wirbelsäule vorhanden sind. Die Erkrankung wird als konstitutionelle, generalisierte Störung angesehen. Histologisch besteht eine ausgesprochene Verwandtschaft zu den lokalisierten, aseptischen Knochennekrosen.

Wir sind den Herren Chefärzten der Orthopädischen Klinik Altdorf, Herrn Dr. Becker, und der Tuberkuloseheilstätte Kutzenberg, Herrn Dr. Hofmann für die Überlassung der Röntgenbilder und Befundberichte zu Dank verpflichtet. Dem Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen, Herrn Prof. Dr. E. Müller, haben wir für die Überlassung des histologischen Präparates und ebenso wie Herrn Prof. Dr. Uehlinger, dem Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Zürich, für die eingehende Beratung bei seiner Deutung zu danken. Herrn Privatdozent Dr. W. Lenz, Hamburg, verdanken wir den Hinweis auf die Beobachtungen von Schinz u. Furtwängler.

Literatur

[1] Bach, U.: Verhalten der alkalischen Serumphosphatase bei Frühgeborenen, Rachitikern und Spasmophilie. Z. Kinderheilk. **74**, 593 (1954).

[2] Beitzke, H.: Erkrankungen der Knochen und Gelenke bei Lepra. Handb. d. spez. Pathologie. Bd. IX/2, S. 600. Berlin: Springer 1934.

[3] Dericaux, J.: Die Bedeutung der Osteonekrose bei der Köhlerschen Erkrankung des Os naviculare. Ann. anat. path. **17**, 394—402 (1947).

[4] Dupas, Badelon et Daydé: Fortschreitende Osteolyse der Knochender linken Hand. Rev. Orthop. **23**, 333—342 (1936); Z. Chir. **81**, 75 (1937).

[5] Felder, I., u. K. Schreier: Hypophosphatasie. Mschr. Kinderheilk. **103**, 437 (1955).

[6] François, J.: Dystrophie dermo-chondro-corneénne familiale. Ann. Oculist. (Paris) **182**, 409 (1949).

[7] Freeman, E. A., and I. H. Sheldon: Cranio-carpo-tarsal Dystrophy; An undescribed congenital Malformation. Arch. Dis. Childh. **13**, 277 (1938).

[8] Gorham, L. W., and A. P. Stout: Massive Osteolysis (acute spontaneous Absorption of Bone, Phantom Bone, Disappearing Bone). Its Relation to Hämangiomatosis. J. Bone Jt Surgery **37**, 985—1004 (1955).

[9] Harms, I.: Über die familiäre Akroosteolyse. Fortschr. Röntgenstr. **80**, 727 (1954).

[10] Hermodson, I.: Über das Problem Traumen und aseptische Knochennekrosen. Acta radiol. (Stockh.) **28**, 257—268 (1947).

[11] Krümmel, W.: Zu den aseptischen Nekrosen und Wert der Prothrombinzeitbestimmung. Z. Orthop. **87**, 425—430 (1956).

[12] Külz, J.: Freeman-Sheldon-Syndrom. Tagung der sächsisch-thüringischen med. wiss. Ges. f. Kinderheilk. Leipzig 1960.

[13] Labhart, A.: Zur Therapie der Osteoporose. Dtsch. med. Wschr. **84**, 1161 (1959).

[14] Lamman, J. T.: Hypophosphatasie, a newly recognized disease. J. Pediat. **47**, 509—513 (1955).

[15] Logrscino, M.: Blutversorgung und Ernährungsstörungen der Handwurzelknochen. Chir. Organi Mov. **23**, 499—524 (1938).
[16] Marie, J., I. Salet, I. Sauvegrain et B. Leveque: Syndrome osteodystrophique de nature congenitale probable. Press. méd. **1956**, 2173
[17] Marie, P., et A. Leri: Deux Varietés assez frequentes de deformations rheumatismales seniles du pouce: la nodosite du pouce. Bull. Soc. med. Hop. (Paris) **36**, 104 (1913).
[18] Moseley, J. E., and J. B. Massly: Aseptic necrosis of Bone in Sickle-Cell-Disease. Radiology **60**, 656—665 (1953).
[19] Müller, E. W.: Ossifikation der Fußwurzel beim angeborenen Klumpfuß. Z. Orthop. **64**, 244—281 (1936).
[20] Nizetic, B.: Dysmorphia mandibulo-faciale et Status dysraphicus. Ophthalmologica (Basel) **127**, 1—13 (1954).
[21] Otto, F. M. G.: Die cranio-carpo-tarsale Dystrophie. Z. Kinderheilk. **73**, 240 (1953); Wiss. Ausstellung Kongr. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. Kassel 1960.
[22] Rominger, E.: Atypische Rachitis bei angeborener ungenügender alkalischer Phosphataseaktivität. Arch. Kinderheilk. **155**, 105 (1957).
[23] Rudder, B. de: Über „Phosphatiddiathese" und ihr Verhältnis zur Dysostosis Morquio. Z. Kinderheilk. **63**, 407 (1942).
[24] Scharf, I.: Ein Beitrag zur Kenntnis d. Dysostosis multiplex unter besond. Berücksichtigung d. Erbverhältnisse. Albrecht v. Graefes Arch. Opthal. **143**, 477 (1941).
[25] Schinz, H. R., u. A. Furtwängler: Zur Kenntnis einer hereditären Osteo-Arthropathie mit rezess. Erbgang. Dtsch. Z. Chir. **207**, 398 (1927).
[26] Schlesinger, B., I. Luder and M. Bodian: Rickets with alkaline Phosphatase defiziency: an osteoplast. dysplasia. Arch. Dis. Childh. **30**, 265 (1955).
[27] Schmidt, R.: Eine bisher nicht beschriebene Form familiärer Hornhautentartungen in Verbindung mit Osteo-Arthropathie. Klin. Mbl. Augenheilk. **100**, 616 (1938).
[28] Stens, E.: Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1938. Ref. in Zbl. ges. Ophthalm. **44**, 624 (1940).
[29] Swoboda, W.: Hypophosphatasie. Mod. Probl. Pädiat. **3**, 462 (1957).
[30] Ullrich, O.: Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **63**, 929 (1943).
[31] Wiedemann, H. R.: Zur Françoisschen Krankheit. Ärztl. Wschr. **41**, 905 (1958). — Die großen Konstitutionskrankheiten des Skelets. Stuttgart: Fischer 1960.

Professor Dr. O. Hövels, Erlangen, Loschgestraße 15, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 308—316 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik München (Direktor: Prof. Dr. A. Wiskott)

Über das Verhalten der elektrophoretischen Serum-Lipoproteidfraktionen bei Hepatitis epidemica im Kindesalter

Von

D. Knorr und I. E. Wehrheim

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Dezember 1960)

Von den zahlreichen angegebenen Leberfunktionsproben sind im Kindesalter wegen der Belastung des Patienten nur wenige für eine routinemäßige Untersuchung geeignet.

In Fortführung früherer Arbeiten von Freisleder er, Freisleder er u. Kopetz sowie Freisleder er u. Kastner wurde in den letzten 2 Jahren das Verhalten der *Lipoproteidelektrophorese* (L. E.) bei Hepatitis epidemica (H. e.) untersucht.

Zur Auswertung gelangten 333 Lipoproteidelektrophoresen von insgesamt 93 Kindern im Alter von 1—14 Jahren. Parallel hierzu wurden die Eiweißelektrophoresen (E.E.), die Cadmiumsulfatreaktion sowie das gesamte und das direkte Serumbilirubin nach der Methode von Jendrassik u. Cleghorn systematisch neben den üblichen klinischen Kontrollen untersucht. Alle Patienten waren wegen einer H. e. in unserer stationären Behandlung. Das Krankengut wurde unterteilt in leichte, mittelschwere und schwere Fälle. Als *leicht* wurden die Erkrankungen angesprochen, deren Serumgesamtbilirubin unter 5 mg-% blieb und deren γ-Globuline in der E.E. nie über 25 Rel.-% angestiegen waren. Als *mittelschwere Erkrankungen* betrachteten wir alle übrigen Fälle mit einem Gesamtbilirubin über 5 mg-% oder einem γ-Globulinwert über 25 Rel.-%, die innerhalb von 4 Wochen eine deutliche Tendenz zur Besserung zeigten. Als *schwere Erkrankungen* wurden nur 5 Fälle angesprochen, bei welchen das Serumbilirubin nach der 4. Krankheitswoche stark erhöht blieb und bei welchen klinisch keine Tendenz zur Besserung zu erkennen war. *Nur diese Fälle wurden mit Prednison* behandelt. Die Beobachtungszeit betrug 4—16 Wochen. Als Krankheitsbeginn rechneten wir die ersten klinischen Symptome der Erkrankung, wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, wobei der Ikterus meist zu Ende der 1. Woche auftrat. Da die Patienten nicht immer im gleichen Stadium der Erkrankung in Klinikbehandlung eintraten, sind die Mittelwerte der einzelnen Wochen nicht von der gleichen Patientenzahl gewonnen, auch wurden die schweren Fälle häufiger und länger kontrolliert.

Methode

Die Blutentnahme zur L.E. erfolgt durch Venenpunktion oder durch Schnepperstich in U-Röhrchen. Die L.E. wird nach der Methode von Grassmann u. Hannig bei p_H 8,6, jedoch mit 0,07 cm³ Serum auf Filtrierpapierstreifen (Schleicher & Schüll

2043a) in der Apparatur von Bender & Hobein neben der E.E. durchgeführt. Die Laufzeit beträgt bei 110 V 14 Std. Anschließend werden die Streifen in waagrechter Lage bei Zimmertemperatur getrocknet. Die Lipoidfärbung erfolgt 5—6 Std lang mit einer Sudanschwarzfärbung nach WEICKER u. WEICKER (120 cm³ einer 1%igen Sudanschwarzlösung in Methanol wird nach 24 Std Stehen mit Aqua dest. auf 200 cm³ aufgefüllt. Zum Gebrauch wird diese Farblösung mit 60%igem Methanol 1:4 verdünnt). Nach der Färbung wird die überschüssige Farbe 20 min mit Leitungswasser ausgewaschen und anschließend durch Einlegen der Streifen in Glycerin im Vakuum transparent gemacht. Die Auswertung der Streifen wird mit dem Elektrointegraph nach Bender & Hobein vorgenommen, die Fraktionen jedoch manuell ausplanimetriert, da die Grenzen der einzelnen Fraktionen sich erst an Hand nachgezeichneter Gausscher Kurven genau erkennen lassen. Die Größe der einzelnen Fraktionen wird in Relativprozenten der gesamten angefärbten Lipoproteide angegeben. Differenzen zwischen Capillar- und Venenblut scheinen nicht zu bestehen.

Als *Normalwerte im Klein- und Schulalter* werden für diese Methode folgende Größen von uns angenommen: α_1 = 20—30 Rel.-%; α_2 = 0—5 Rel.-%; β = 30—50 Rel.-%; Fettrest = 20—50 Rel.-%. Hierin stimmen wir weitgehend mit den Angaben von FRANKEN u. KLEIN, GALLI sowie SCHMID u. EXZINGER überein. Für die *klinische Beurteilung* ist das *Verhältnis* $\alpha_1:\beta$ der Lipoproteide von ausschlaggebender Bedeutung. Als *Normalwert* wird ein *Faktor von 0,4—0,8* angenommen.

Biochemie

Die L. E. gibt grobe Einblicke in die quantitative Verteilung der Serumlipoproteide. Es gelingt mit der Papierelektrophorese eine Auftrennung der Lipoproteide in 3, zuweilen in 4 Fraktionen. Die Benennung der Fraktionen erfolgt nach der nächstgelegenen Eiweißfraktion mit α_1, α_2, β- und γ-Fraktion (oder Fettrest). Hervorzuheben ist, daß der Gipfel der α_1-Fraktion zwischen der Albumin und α_1-Globulinbande der E. E. liegt.

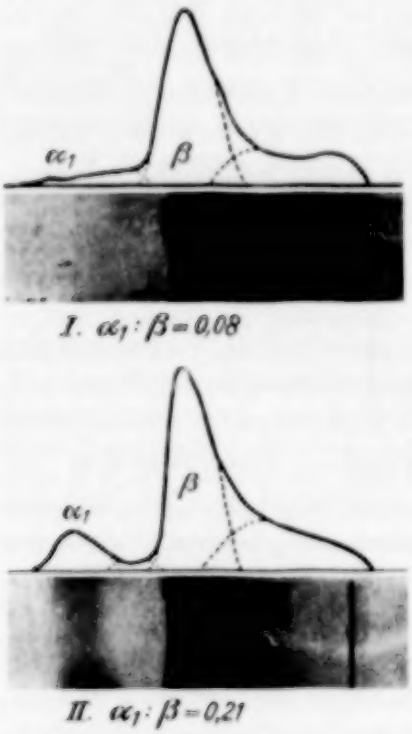
Die elektrophoretisch dargestellten Lipoproteidfraktionen sind nicht chemisch einheitliche Verbindungen. Ihrer chemischen Natur nach sind die an Trägereiweiß gebundenen Lipoide als freies und verestertes Cholesterin und als Phophatide anzusehen. HIRSCH u. CATTANEO glauben, daß es sich bei der α_1-Fraktion um hochwertige, in der Leber synthetisierte Produkte des intermediären Stoffwechsels handelt. Der Lipoidanteil soll 35—50% betragen. Nach NIKKILAE sollen sie $^1/_4$ der gesamten Cholesterins sowie $^1/_3$ der gesamten Phospholipoide enthalten. Bei KUNKEL u. SLATER besteht der Lipoidanteil der α_1-Fraktion zu 66% aus Phospholipoiden und zu 34% aus Cholesterinester und Cholesterin, wobei die Esterkomponente stark überwiegt. Das durchschnittliche Molekulargewicht beträgt nach AUERWALDT u. DOLESCHEL 200000.

Die erst 1951 von GREEN u. LEVIS entdeckte α_2-Fraktion macht unter physiologischen Verhältnissen nur 1—6 Rel.-% aus und setzt sich nach

Nikkilae aus $^1/_{10}$ des Gesamtcholesterins und $^1/_{10}$ der Gesamtphospholipoide zusammen.

Die β-Lipoproteide dienen nach Hirsch u. Cattaneo sowie nach Goldwater und Mitarbeiter und nach Fasoli vor allem dem Fetttransport, wobei es sich hauptsächlich um noch nicht vollverarbeitete Lipoproteide handelt. Das durchschnittliche Molekulargewicht wird mit 1300000 angegeben. Die β-Fraktion soll 25% Proteine und 75% Lipoide enthalten, wobei nach Kunkel u. Slater vom Lipoidanteil 44% auf Phospholipoide und 56% auf vorwiegend freies Cholesterin sowie auf Cholesterinester entfallen. Diese Fraktion enthält nach Nikkilae $^2/_3$ der gesamten Cholesterins und $^1/_2$ der gesamten Phospholipoide des Serums.

Die γ-Fraktion oder der Fettrest ist weitgehend von der Nahrungsaufnahme abhängig. In ihr finden sich nach Swahn (zit. n. Bansi, Groar u. Redetzki) Triglyceride, Chylomikronenteile und Reste des gesamten Cholesterins.



I. $\alpha_1 : \beta = 0{,}08$

II. $\alpha_1 : \beta = 0{,}21$

III. $\alpha_1 : \beta = 0{,}51$

Abb. 1. Lipoproteidelektrophoresen im Verlauf einer H.e. *I* im Beginn der Erkrankung, *II* in der 3. Krankheitswoche, *III* nach Abheilung

Untersuchungen über den lipoidgebundenen Phosphor zeigen, daß die α_1-Fraktion mehr Phospholipoide als Cholesterin enthält, während die β-Fraktion ein umgekehrtes Verhältnis aufweist (Nikkilae). Nach Berg, Scheiffarth u. Marwan ist das Verhältnis von Phospholipoid: Cholesterin in der α_1-Fraktion 1:1, in der β-Fraktion 1:2. Bei direkter Cholesterinbestimmung durch Eluierung (Hirsch u. Cattaneo) fanden sich 40—60% des Gesamtcholesterins im β-Bereich, 15—25% im α_1- und 20—30% im γ-Bereich. Die Cholesterinester sind besonders in der α_1-, weniger in β-Fraktion nachzuweisen und fehlen im γ-Bereich fast völlig.

Eigene Ergebnisse

Sowohl die leichten als auch die schweren Erkrankungen an H.e. zeigen als auffälligste Veränderungen in der L. E. zu *Beginn der Erkrankung nahezu ausnahmslos eine hochgradige Erniedrigung der α_1-Lipoproteide*. In vielen Fällen verschwindet diese Fraktion in den ersten 2—3 Wochen völlig. Parallel mit dieser Veränderung geht eine *absolute Vermeh-*

rung der β-Fraktion. Diese Fraktion ist gegen die Front scharf abgesetzt. Aus diesen beiden Veränderungen resultiert für die *akute Hepatitis eine starke Erniedrigung des Faktors α_1:β auf Werte meist unter 0,1.*

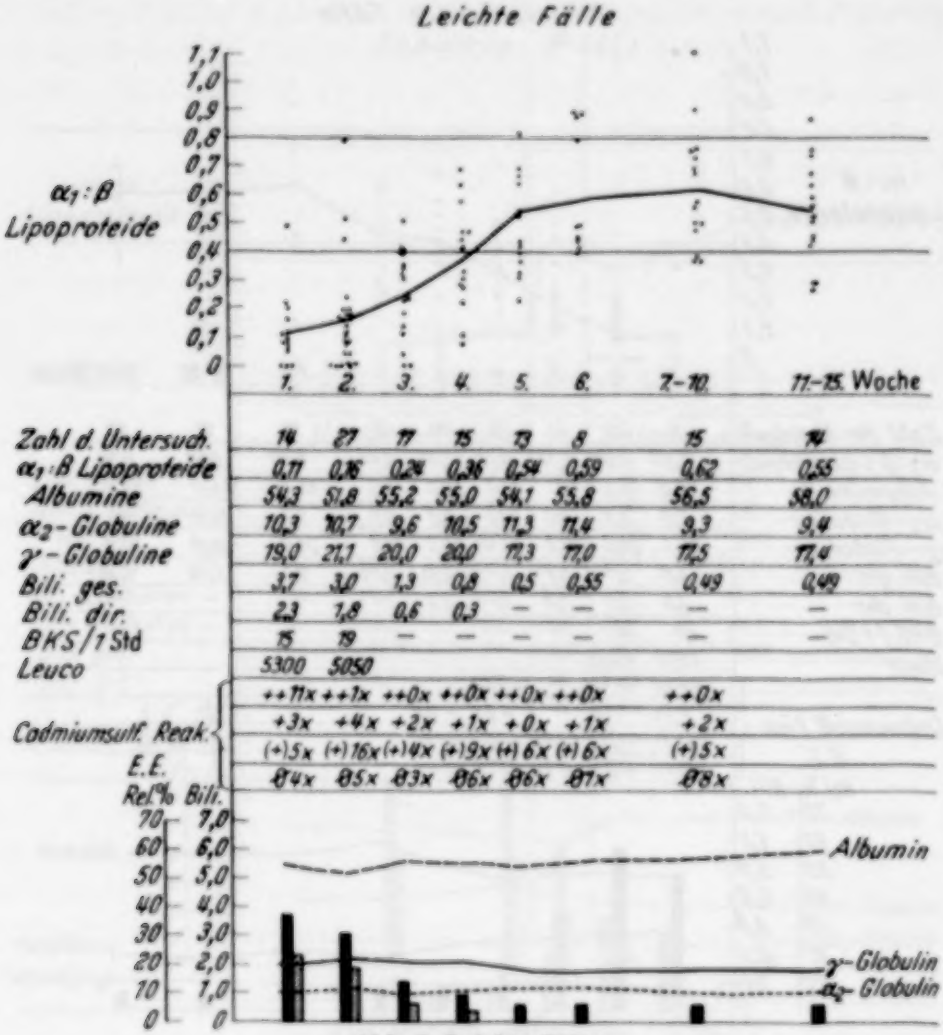


Abb. 2. Leichte Fälle

In der 2. und 3. Krankheitswoche erscheint die α_1-Fraktion meistens wieder. Bei unseren Fällen von leichter H. e. steigt der Faktor α_1:β ab der 2. Krankheitswoche kontinuierlich an und erreicht durchschnittlich nach der 4. Woche wieder den Normalbereich. Nach der 6. Woche fanden sich nur noch vereinzelt erniedrigte Relationswerte (Abb. 1 u. 2).

Die Fälle mittelschwerer Hepatitis zeigen alle in der 1. Krankheitswoche nahezu das gleiche Verhalten. Die Besserungstendenz der Relation α_1:β der Lipoproteide ist durchschnittlich in der 3. Krankheitswoche zu erkennen. Die Normalwerte werden hier erst um die 5. Woche erreicht. In der 6. Krankheitswoche finden sich noch zahlreiche pathologische Relationswerte und selbst nach der 10. Woche sind noch einzelne Werte leicht erniedrigt (Abb. 3).

Bei den 5 schweren Fällen von H. e. bleibt bis zum Einsatz der Prednisonbehandlung die Relation $\alpha_1:\beta$ erniedrigt. *Mit Beginn der Corticoidbehandlung setzt sofort ein steiler Anstieg der α_1-Lipoproteide ein.* Dieser

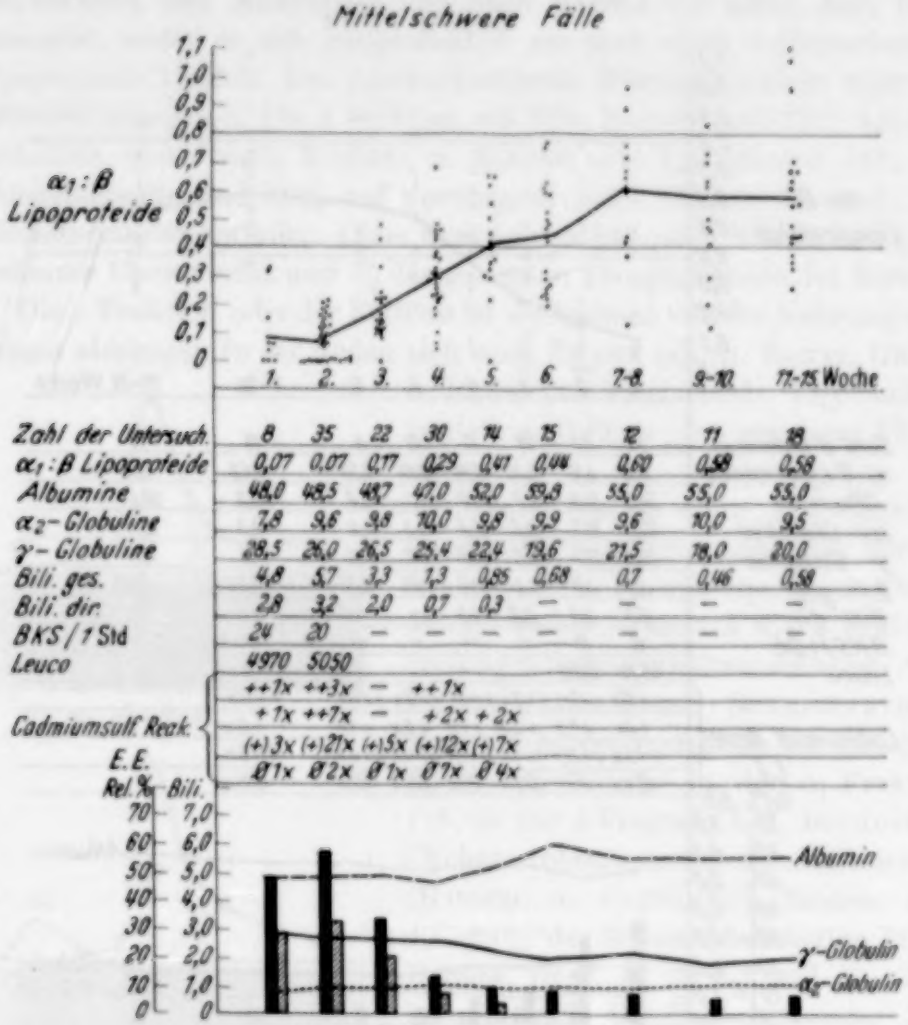


Abb. 3. Mittelschwere Fälle

Anstieg ist sehr viel steiler als durchschnittlich bei nicht corticoidbehandelten leichten und mittelschweren Hepatitisfällen. Nicht selten ist eine überschießende Reaktion zu verzeichnen. Von anderen mit Prednison behandelten Kindern wissen wir, daß *Corticoide und ACTH* unabhängig von der Grundkrankheit zu einer Verschiebung der *Lipoproteide zugunsten der α_1-Fraktion führt*, wobei der Faktor $\alpha_1:\beta$ nicht selten Werte über 1,0 erreicht (Mitteilung mit Freisleder er in Vorbereitung). Daß trotzdem mit der Corticoidbehandlung eine spezifische Besserung der Leberfunktion eintritt, läßt der steile Abfall der Bilirubinwerte während der Behandlung erkennen (Abb. 4).

Zum Zeitpunkt der Normalisierung der L. E. ist auch das Serumbilirubin wieder in den Normbereich abgesunken. Die E. E. hinkt mit

leicht erhöhten Durchschnittswerten der γ-Globuline etwa 1—2 Wochen nach. In Einzelfällen bleiben die γ-Globuline mehrere Wochen länger erhöht. Die späten Durchschnittswerte unserer Tabellen dürfen nicht ver-

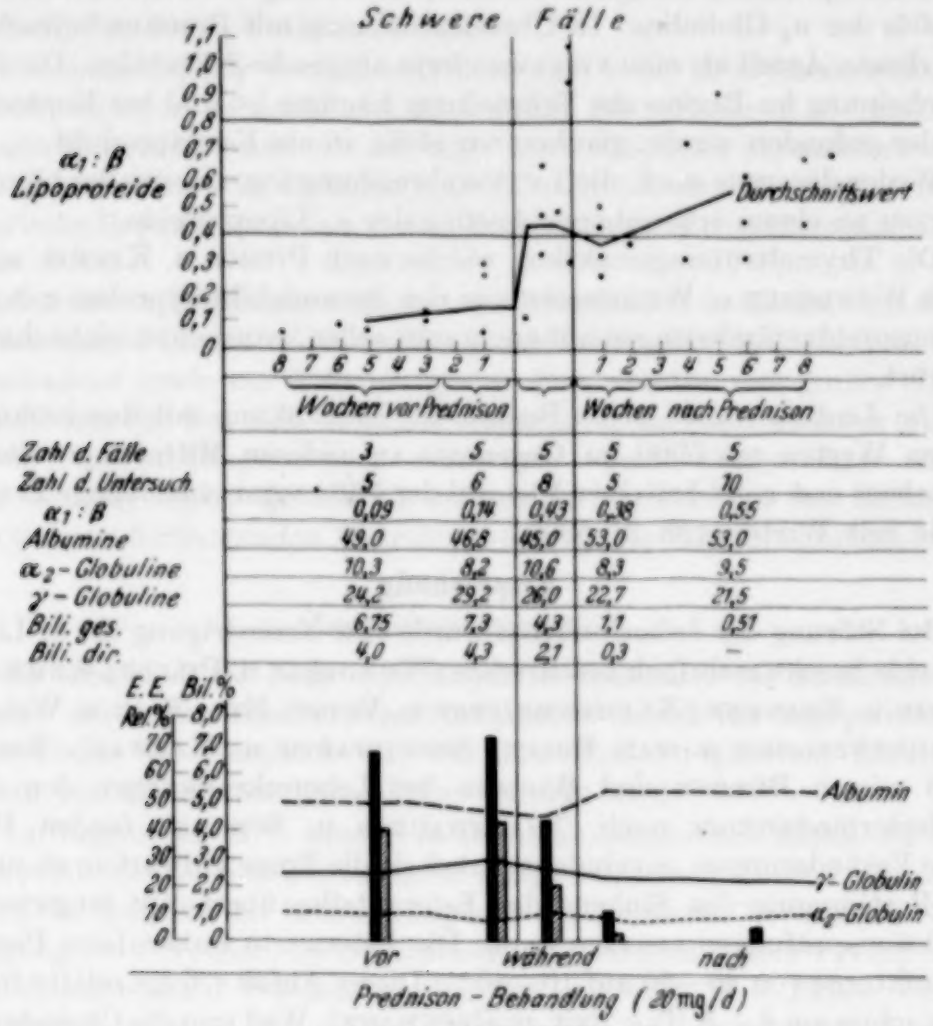


Abb. 4. Schwere Fälle

allgemeinert werden, da zu diesem Zeitpunkt nur noch Patienten mit gestörter Heilung kontrolliert wurden. Bei diesen Fällen besteht keine sichere Relation zwischen α_1-Lipoproteiderniedrigung und Erhöhung der γ-Globuline. Auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit scheint der α_1-Lipoproteidschwund ohne Einfluß, da selbst zahlreiche Fälle mit fehlender α_1-Fraktion eine normale Blutsenkung aufweisen.

Die Cadmiumssulfatreaktion ist bei leichten und mittelschweren Erkrankungen im Beginn nur unregelmäßig positiv. Sie läßt keine strenge Parallelität zur L. E. und zur E. E. erkennen, und ist nicht selten auch bei schweren Erkrankungen nur schwach positiv. Es finden sich Fälle mit nur schwach positiver Reaktion und γ-Globulinwerten bis 30 Rel.-%.

Im akuten Stadium finden wir des öfteren eine Verbreiterung der β-Bande in den Bereich der α_2-Globuline hinein, gelegentlich mit einem doppelten Maximum der β-Lipoproteidfraktion. Der Beginn dieser verbreiterten β-Fraktion liegt mit scharfer Absetzung etwa in der Höhe des Gipfels der α_2-Globuline. In Übereinstimmung mit Fischer betrachten wir diesen Anteil als eine vorgewanderte atypische β-Fraktion. Da diese Erscheinung im Beginn der Erkrankung häufiger ist und bei Kontrollen wieder gefunden wurde, glauben wir nicht an ein Kunstprodukt.

Weder die orale noch die i.v. Verabreichung sog. essentieller Lipoide[1] führten zu einem erkennbaren Anstieg der α_1 Lipoproteide.

Die Thymoltrübungsreaktion, welche nach Pierce u. Kimmel sowie nach Wunderly u. Wuhrmann von den Serumlabilitätsproben mit von Lipoproteidveränderungen abhängig sein sollen, wurde hier nicht durchgeführt.

Die *Leukocytenzahl* ist zu Beginn der Erkrankung mit durchschnittlichen Werten um 5000 im Gegensatz zu anderen Mitteilungen leicht *erniedrigt* und zeigt bei einer Vielzahl der Fälle sogar eine mäßige Leukopenie mit Werten von 3—5000.

Besprechung

Bei Störung der Leberfunktion wurde eine Erniedrigung der α_1-Lipoproteide bereits mehrfach beschrieben (Wunderly u. Piller; Weicker; Klein u. Franken; Küchenmeister u. Voigt; Nys; Salt u. Wolff; Vandenberghen u. van Belle; Scheiffarth u. Marwan). Bereits 1913 wiesen Bürger und Bäumer bei Lebererkrankungen den sog. Cholesterinestersturz nach, Thannhauser u. Schaber fanden 1926 diese Veränderungen „so eindeutig, daß sie die Frage aufwarfen, ob nicht die Bestimmung des Sinkens des Esteranteiles überhaupt langwierige Funktionsprüfungen ersetzen kann. Die Esterwerte sinken beim Parenchymikterus von 40—50 auf 10—40%. Dieser Abfall erfolgt relativ früh, etwa schon am 4.—5. Tag" (zit. n. Beckmann). Weil nun die Cholesterinester zum überwiegendem Teil in der α_1-Lipoproteidfraktion wandern, stimmen unsere Beobachtungen hiermit überein. Da aber die *Cholesterinester nur etwa 34% des α_1-Lipoidanteiles ausmachen, kann das Verschwinden dieser Fraktion im akuten Stadium einer H. e. nicht allein durch den Cholesterinestersturz erklärt werden.* Nach Schulze u. Balzer sowie Pierce und Mitarbeiter soll der Estersturz bei Hepatitis von einem Anstieg der Phosphatide und des Gesamtcholesterins im Serum begleitet sein. Diese Erhöhung kann jedoch nur in der β- und γ-Fraktion stattfinden, da nach unseren Ergebnissen die Phospholipoide der α_1-Fraktion erniedrigt sind oder fehlen. Der schnelle Anstieg der α_1-Lipoproteide bei schwerer H. e. unter Corticoidbehandlung ist zunächst als reiner intermediärerer

[1] Essentiale Nattermann.

Stoffwechseleffekt erklärbar, denn nach LASZT führen ACTH und Corticoide zu vermehrter Bildung von Phospholipoiden. Auch diese Resultate weisen darauf hin, daß bei H. e. und Leberparenchymschäden es nicht nur zu einem Cholesterinestersturz, sondern auch zu einem Abfall der Phospholipoide der α_1-Fraktion kommt.

Die Gesamtheit dieser Veränderungen wird bei keiner Methode der Leberfunktionsprüfungen so exakt und klar erfaßt wie mit der L. E. Selbst leichteste Hepatitisformen mit nur angedeutet erhöhtem Serumbilirubin zeigen eine Abnahme der Relation α_1:β teilweise bis zum Nullwert. Auch anikterische Hepatitiden haben diese Veränderungen in charakteristischer Weise.

Nach unseren Ergebnissen scheint uns hinreichend bewiesen, daß die L. E. zusammen mit der E. E. bei H. e. zur Erkennung des Leberparenchymschadens sowie zur Erkennung von Restschäden von großer Genauigkeit ist. Sie hat sich in unserer Klinik so zu einer exakten und sicheren Untersuchungsmethode entwickeln lassen. Wegen ihrer einfachen Technik eignet sie sich als schonende Methode für den kleinen Patienten zur fortlaufenden Charakterisierung des Krankheitsablaufes.

Zusammenfassung

1. Es wird über 93 Fälle von Hepatitis epidemica im Kindesalter berichtet, deren Krankheitsverlauf fortlaufend durch die Lipoproteidelektrophorese im Vergleich mit der Eiweißselektrophorese, Serumbilirubin und Cadmiumsulfatreaktion verfolgt wird.

2. Im Beginn der H. e. kommt es zu einem konstanten Abfall der α_1 Lipoproteide, in vielen Fällen zu einem völligen Schwund dieser Fraktion. Je nach der Schwere der Erkrankung hält bei normalem Verlauf die Erniedrigung 3—6 Wochen, im Durchschnitt bei leichten Fällen 4 Wochen, bei mittelschweren 5 Wochen an. Bei den schweren H. e.-Fällen wird nach Prednisongaben ein rascher Anstieg der α_1-Lipoproteidfraktion beobachtet.

3. Die α_1-Lipoproteiderniedrigung ist von einer Erhöhung der β-Lipoproteidfraktion begleitet. Das Verhältnis α_1:β beträgt normalerweise 0,40—0,80. Bei Leberfunktionsstörungen, besonders bei Hepatitis, aber auch bei toxischen Leberzellschäden erniedrigt sich diese Relation unter 0,40 bis zum Nullwert.

4. Die weitgehende Übereinstimmung der Lipoproteidelektrophoresebefunde bei H. e. zeigt eine gute Verwertbarkeit dieser Serumanalyse für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Leberschädigung und hat sich in der Kinderklinik wegen der benötigten kleinen Serummenge und der relativ einfachen Technik als Routinemethode neben der Eiweißelektrophorese hervorragend bewährt.

Literatur

Auerwald, W., u. W. Doleschel: Klin. Wschr. **35**, 1016 (1957).
Bansi, H. W., Th. R. Gronow u. H. Redetz: Klin. Wschr. **33**, 101 (1955).
Beckmann, K.: Handbuch der Inneren Medizin. Krh. d. Leber- und Gallenwege, 4. Auflage, Bd. III/2, S. 664. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
Berg, G., F. Scheiffarth u. G. Marwan: Klin. Wschr. **35**, 419 (1957).
Bürger, M., u. H. Bäumer: Berl. klin. Wschr. **00**, 112 (1913).
Fasoli, A.: Boll. soc. ital. Biol. sper. **000**, 601 (1952).
Fischer, F. W.: Klin. Wschr. **34**, 849 (1956).
Franken, F. H., u. E. Klein: Dtsch. med. Wschr. **80**, 1074 (1955).
Freisleder er, W.: Z. Kinderheilk. **77**, 680, 705 (1956).
— u. K. Kopetz: Klin. Wschr. **34**, 1198 (1956).
— u. E. Kastner: Klin. Wschr. **36**, 177 (1958).
Galli, G.: Minerva paediat. (Torino) **6**, 868 (1954).
Goldwater, W., J. Snavely, M. Randalph and R. Turner: Fed. Proc. **11**, 220 (1952).
Grassmann, W., u. H. Henning: Hoppe-Seyler Z. physiol. Chem. **290**, 1 (1950).
Green and L. A. Lewis: 11th rect. Amer. Chem. Soc. Boston 1951; zit. n. F. W. Fischer.
Hirsch, A., u. C. Gattaneo: Klin. Wschr. **34**, 581 (1956).
Klein, E., u. F. H. Franken: Dtsch. med. Wschr. **80**, 44 (1955).
Küchenmeister, M., u. K. D. Voigt: Dtsch. Arch. klin. Med. **201**, 1 (1954).
Kunkel, K. G., and R. J. Slater: J. clin. Invest. **31**, 677 (1952).
Laszt, L. F.: Physiol. der ACTH und der Nebennierenrinde in: L. Weissbecker, Probleme des Hypophysen-NNR-System. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
Nikkilä, E.: Ann. Med. exp. Fenn. **30**, 331 (1952).
— Scand. J. clin. Lab. Invest. **5**, Suppl. 8 (1953).
Nija, A.: Rev. belge Path. **23**, 329 (1954).
Pierce, F. T., J. R. Kimmel and Th. V. Burns: Metabolism **3**, 228 (1954).
Salt, H., and D. H. Wolff: Arch. Dis. Childh. **32**, 404 (1957).
Schmid, J., J. Enzinger, F. Herbst u. F. Warum: Wien. klin. Wschr. **27**, 557 (1953).
Schulze, G., u. U. Balzer: Arch. klin. Med. **200**, 550 (1953).
Swahn, B.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **4**, 98 (1952).
— Scand J. clin. Lab. Invest, Suppl. I. **5**, (1953)
Thannhauser, S. J., u. H. Schaber: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **127**, 278 (1923).
Vandenberghen, C., u. M. van Belle: Mschr. Kindergeneesk. **25**, 301 (1957).
Weicher, H.: Ärztl. Wschr. **55**, 1057 (1953).
— u. I. Weicher: Klin. Wschr. **33**, 1028 (1955).
Wuhrmann, F., u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. III. Aufl. Basel: Schwabe 1957.
Wunderly, Ch., u. S. Piller: Klin. Wschr. **32**, 425 (1954).

Dr. D. Knorr, Universitäts-Kinderklinik, München 15, Lindwurmstraße 4

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 317—342 (1961)

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Weber)

Über das Verhalten des Blutdruckes von Kindern und Jugendlichen bei körperlicher Aktivität und in Ruhe*

I. Mitteilung

Veränderungen des Blutdruckes bei körperlicher Arbeit

Von

Joseph Rutenfranz, Theodor Hellbrügge und Elisabeth Kelhiacker

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Dezember 1960)

Die Bestimmung des arteriellen Blutdruckes bei Kindern, seit langem ein klinisches Routineereignis, hat in den vergangenen Jahren erneut ein wissenschaftliches Interesse gefunden. So wurden mehrere im Prinzip seit Jahrzehnten bekannte indirekte Meßverfahren des Blutdruckes (zusammenfassende Darstellung bei v. Recklinghausen) den speziellen Anforderungen des Kindesalters angepaßt, wie etwa die plethysmographische Bestimmung durch Celander u. Thunell, die „Flush"-Methode durch Goldring u. Wohltmann sowie Barsanti, Penick u. Walsh und die sphygmographische Blutdruckmessung mit zusätzlicher Registrierung des arteriellen Geräusches durch Keuth sowie Endres, Goldring u. Behrer. Darüber hinaus wurde in jüngster Zeit die ebenfalls schon bei Einführung der Blutdruckmessung nachgewiesene Bedeutung der Manschettenbreite für die absolute Höhe des Blutdruckes (v. Recklinghausen, Erlanger) erneut hervorgehoben (Kirschsieper sowie Keuth u. Peusquens). Durch vergleichende Messungen zwischen den indirekt ermittelten Druckwerten und dem intraarteriell gemessenen Druck konnte außerdem bewiesen werden, daß bei Benutzung einer optimalen Manschettenbreite auch die indirekten Blutdruckmessungen im Kindesalter hinreichend genaue Werte ergeben (Robinow, Hamilton, Woodbury u. Volpitto).

I. Literaturangaben über das Verhalten des Blutdruckes bei Arbeit

Da alle vorgenannten Untersuchungen primär aus klinischem Interesse durchgeführt wurden, haben die Blutdruckveränderungen unter

* Für die Unterstützung der Untersuchungen sind wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Studienbüro für Jugendfragen zu Dank verpflichtet.

physiologischen Bedingungen relativ wenig Beachtung gefunden. Dies gilt insbesondere in bezug auf das Verhalten des Blutdruckes bei körperlicher Arbeit im Kindesalter. Um die wenigen im Arbeitsversuch bei Kindern und Jugendlichen ermittelten Werte in rechter Weise beurteilen zu können, erscheint es darum angebracht, hierzu im Überblick wenigstens die wichtigsten Untersuchungen an Erwachsenen voranzustellen. Dabei empfiehlt es sich, sorgfältig zwischen Untersuchungen über das Verhalten des Blutdruckes bei undefinierten und bei definierten Belastungen zu unterscheiden.

1. Undefinierte Belastungen

Schon seit den ersten Beobachtungen von Grebner u. Grünbaum, die bei Erwachsenen am Herzschen Widerstandsapparat den systolischen Blutdruck sofort nach Beginn der Muskeltätigkeit ansteigen sahen, ist bekannt, daß der Blutdruck durch körperliche Arbeit erhöht wird. Die Größe des Blutdruckanstieges hielten die Autoren von der Arbeitsschwere und von der Leistungsfähigkeit der tätigen Muskelgruppen abhängig.

Masing bestätigte im wesentlichen diesen Befund bei leichter rhythmischer Beinarbeit von nicht genau definierter Größe, machte darüber hinaus aber die Beobachtung, daß der Anstieg des systolischen Blutdruckes vom Lebensalter abhängig war. So erhöhte sich der systolische Blutdruck im Mittel bei 9 jungen Erwachsenen im Alter von 19—23 Jahren um 38,4 mm Hg, bei 3 Männern im Alter zwischen 38 und 50 Jahren um 49 mm Hg und bei 7 Männern im Alter zwischen 58 und 81 Jahren um 51,5 mm Hg. Inwieweit diese Unterschiede in der Blutdruckreaktion auf unterschiedliche Belastungen der verschiedenen Altersgruppen zurückzuführen waren, läßt sich aus der Publikation leider nicht entnehmen.

Die unterschiedliche Reaktion des systolischen Blutdruckes bei nicht genau definierten Belastungen geht nämlich schon aus Untersuchungen von McCurdy hervor. Bei subjektiv maximaler Muskeltätigkeit an einem Dynamometer beobachtete er, daß der systolische Blutdruck bei 23 Personen im Alter zwischen 21 und 45 Jahren während des Arbeitsversuches auf Werte zwischen 146 und 210 mm Hg anstieg, während in Ruhe Werte zwischen 93—124 mm Hg gemessen wurden. Aus diesen Werten geht hervor, daß die Spannweite der gemessenen Blutdruckwerte von 31 mm Hg in Ruhe auf 64 mm Hg während subjektiv maximaler Belastung zunahm.

Zu ähnlichen Befunden kamen Liljestrand u. Stenström, welche den systolischen und diastolischen Blutdruck bei 2 Versuchspersonen unmittelbar im Anschluß an Geh- und Laufversuche bestimmten. Auch hier traten unter formal „gleichen" Versuchsbedingungen bei der gleichen Person an verschiedenen Tagen sehr große Unterschiede bezüglich des systolischen Druckanstieges am Arbeitsende auf. Das Verhalten des diastolischen Druckes war ebenfalls nicht einheitlich. Es wurde sowohl Abfallen, Gleichbleiben als auch Ansteigen des diastolischen Blutdruckes nach Arbeitsende beobachtet.

2. Definierte Belastungen

Da aus diesen Versuchen die große Variabilität des Blutdruckverhaltens bei nicht genau definierten Leistungen klar hervorging, hat man zur weiteren Analyse dieser Beobachtungen vornehmlich streng definierte Belastungen herangezogen.

Liljestrand u. Zander fanden bei einer 26jährigen Versuchsperson während mehrerer Arbeitsversuche am Kroghschen Fahrradergometer, daß der arithme-

tische Mitteldruck und die Blutdruckamplitude zwischen Belastungen von 189 mkg/min und 945 mkg/min zunächst linear, später geometrisch progressiv zunahmen. Bei gleichen Belastungsstufen variierte der gemessene Mitteldruck in mehreren Vergleichsversuchen nur um 5—15 mm Hg, die Blutdruckamplitude um 10—20 mm Hg.

Bock, Vancaulaert, Dill, Fölling u. Hurxthal versuchten die Veränderungen des Blutdruckes bei definierten Belastungen dadurch weiter zu analysieren, daß sie insgesamt 5 Arbeitsversuche mit einer trainierten und einer untrainierten Person unternahmen. Während einer Arbeit am Fahrradergometer mit einem Sauerstoffverbrauch zwischen 2100 und 2300 cm^3 erreichte dabei die hochtrainierte Person einen systolischen Druck von 155 mm Hg und eine Amplitude von 75 mm Hg, während die untrainierte Versuchsperson einen systolischen Druck von 260 mm Hg und eine Amplitude von 170 mm Hg aufwies. Wodurch dieser große Unterschied im Blutdruckverhalten hervorgerufen wurde, blieb leider ungeklärt, da die untrainierte Person nur an einem einzelnen Versuch teilnahm. Möglicherweise ist hier der Einfluß von psychischen Faktoren oder von pathologischen Verhältnissen zu erwägen.

Bei weiteren Versuchen fanden Bock und Mitarbeiter, daß der diastolische Blutdruck sich nicht einheitlich verhielt, da Abfallen, Ansteigen und Gleichbleiben des diastolischen Druckes während der Arbeit etwa in gleicher Häufigkeit zu beobachten waren.

Die Möglichkeit einer Beeinflussung des Blutdruckverhaltens bei Arbeit durch Training versuchten Engels u. Nieske an 20 gesunden Erwachsenen in 34 Arbeitsversuchen zu überprüfen. Sie ließen die Probanden eine Beinarbeit von 60 Watt am elektrischen Ergometer in einer besonderen Sitzvorrichtung 20 min lang ausführen und bestimmten den Blutdruck während der Arbeit auf oscillographischem Wege. Es zeigte sich, daß der Druckzuwachs nach Gewöhnung an die Versuchsbedingungen etwa in einem 2. Arbeitsversuch jeweils geringer war. Außerdem stellten sie fest, daß hochtrainierte Sportler eine Erhöhung des systolischen Druckes um 19,5 mm Hg, mittelstark trainierte einen Zuwachs um 29 mm Hg und untrainierte einen solchen von 32,4 mm Hg aufwiesen. Ob und inwieweit diese Unterschiede statistisch signifikant waren, wurde leider nicht überprüft, läßt sich auch aus den mitgeteilten Unterlagen nachträglich nicht mehr errechnen. Bezüglich des diastolischen Druckes stellten die Autoren fest, daß im allgemeinen ein geringer Anstieg zu verzeichnen war.

In letzter Zeit hat Hollmann die Frage des Trainingseinflusses auf das Blutdruckverhalten bei Arbeit erneut eingehend untersucht. Hierzu ließ er 10 trainierte Sportstudenten und 10 gleichaltrige untrainierte Studenten am Fahrradergometer bei verschiedenen Belastungen zwischen 60 und 210 Watt arbeiten und registrierte den Blutdruck jeweils in der 10. Arbeitsminute. Ein Unterschied im Blutdruckverhalten während gleicher Belastungsstufen ließ sich zwischen beiden Gruppen nicht feststellen, doch konnten nur die trainierten Personen bei Belastungen über 150 Watt die Arbeitsanforderungen erfüllen. Auf Grund dieser Versuche erwies sich der systolische Blutdruck und die Blutdruckamplitude als eine Funktion der Leistung, wobei beide Größen linear mit der Leistung anstiegen.

Das Verhalten des diastolischen Druckes bei Arbeit wurde in Versuchen von Iljin-Kakujeff näher untersucht. Dabei ließ er 2 guttrainierte Personen am Fahrradergometer mit einer Belastung von 770 mkg/min arbeiten, wobei er den Blutdruck mit einem Sphygmomanometer registrierte. Er fand, daß der systolische Blutdruck ebenso wie die Blutdruckamplitude bis zum Erreichen eines „steady state" in der 4. Arbeitsminute anstieg, während der diastolische Druck bereits in den ersten Arbeitsminuten auf den endgültigen Wert abgefallen war. Die Vergrößerung der Blutdruckamplitude erfolgte am Arbeitsanfang somit vornehmlich durch einen Abfall des diastolischen Druckes, später durch eine Zunahme des systolischen Druckes.

Hollmann, Venrath, Valentin u. Spellerberg führten gleichartige Untersuchungen an 8 trainierten Männern im Alter von 20 Jahren bei verschiedenen Belastungen zwischen 6 und 15 mkg/sec am Fahrradergometer durch. Dabei zeigte sich, daß der Blutdruck jenseits einer Belastung von 6—9 mkg/sec bei der Mehrzahl der Probanden kein „steady state" mehr erreichte. Im übrigen konnten die Autoren feststellen, daß der systolische Druck proportional der verlangten Leistung anstieg und daß der diastolische Druck eine Tendenz zum Absinken zeigte, wobei ein maximaler Abfall des diastolischen Druckes bis um 30 mm Hg registriert wurde.

3. Blutdruck bei Arbeit von Kindern

Über das Verhalten des Blutdruckes von Kindern und Jugendlichen während der Arbeit liegen nur wenige Beobachtungen vor. Dabei scheint bemerkenswert, daß es sich hier fast ausschließlich um Messungen bei definierter Belastung handelte. Messungen nach Arbeitsende wurden zwar häufiger auch im Anschluß an undefinierte Belastungen durchgeführt. Diese Befunde gaben jedoch keinen Einblick in das Blutdruckverhalten *während* körperlicher Arbeit, da der Blutdruck nach Arbeitsende sehr schnell wieder zu Ruhewerten abfällt. Höchstens innerhalb der ersten 10 sec nach Arbeitsende gibt nämlich der gemessene Blutdruck die Verhältnisse während der Arbeit wieder.

Wohl als erste haben Seham u. Egerer-Seham das Blutdruckverhalten von Kindern während Arbeit am Fahrradergometer untersucht. Die 96 Jungen im Alter zwischen 6 und 15 Jahren hatten dabei am Ergometer, dessen Bremsung jeweils der Altersstufe angepaßt war, „so schnell und so lange wie möglich" zu arbeiten. Die Arbeitsdauer schwankte, lag aber meist bei 15 min. Auch die in dieser Zeit vollführte Leistung variierte zwischen 7,736 ft.lb. im 6. Lebensjahr und 62,295 ft.lb. im 15. Lebensjahr. Der unmittelbar nach Arbeitsende bestimmte Blutdruck schwankte zwischen 126 mm Hg im 7. Lebensjahr und 158 mm Hg im 15. Lebensjahr. Hiermit zeigte sich auch für das Kindesalter die vorher für Erwachsene beschriebene große Variation des Blutdruckes bei unterschiedlicher wenn auch subjektiv maximaler Belastung in verschiedenen Lebensaltern.

Joppich u. Quednau untersuchten das Verhalten des Blutdruckes bei 75 Jungen im Alter zwischen 8 und 16 Jahren während einer Arbeit am mechanisch gebremsten Ergometer nach Jahn, das auf Tretarbeit eingerichtet worden war. Während des Versuches wurden die Kinder auf einem hierzu konstruierten Stuhl in halb liegender, bequemer Stellung gelagert. Die verlangte Leistung wurde nicht konstant gehalten, sondern richtete sich nach dem Alter und dem Kräftezustand der Kinder, die man zu einer „kräftig anstrengenden Leistung anzuregen" suchte. Bei den Versuchen zeigte sich, daß der Blutdruck „in unmittelbarer Beziehung zum Grade der körperlichen Anstrengung" stand und daß das Lebensalter „keinen wesentlichen Einfluß auf das Blutdruckverhalten" hatte. Dies wurde in der Arbeit an einigen kasuistischen Beispielen er-

läutert. Soweit die mitgeteilten Abbildungen erkennen lassen, fiel der diastolische Blutdruck in der Mehrzahl der Versuche ab, wobei Erniedrigungen bis zu 30 mm Hg beobachtet wurden.

Auch Brouha, Smith u. Harrington bemerkten bei Kindern und Jugendlichen, daß der systolische Blutdruck während einer 10minütigen Arbeit von 540 mkg/min große Unterschiede aufwies. So fanden sie trotz annähernd gleicher Pulswerte bei 3 Probanden Unterschiede des systolischen Blutdruckes zwischen 190 und 120 mm Hg, während der Ruhedruck nur zwischen 130 und 95 mm Hg variierte. Einen Anstieg des systolischen Druckes über den numerischen Wert der Pulsfrequenz hielten die Autoren dabei für ein Zeichen besonderer körperlicher Leistungsfähigkeit. Der diastolische Druck blieb in ihren Versuchen konstant oder stieg nur wenig an.

Kirchhoff, Reindell u. Giese fanden bei Untersuchungen an 107 Kindern im Alter zwischen 12 und 14 Jahren, daß der systolische Blutdruck bei Arbeit im Liegen am Ergostaten anstieg. Die Zunahme des systolischen Blutdruckes je Erhöhung der Leistung um 25 Watt betrug 10 mm Hg. Der diastolische Blutdruck erhöhte sich nur geringfügig, doch war der Anstieg um so ausgeprägter, je größer die geforderte Leistung war.

Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt dehnten diese Untersuchungen auf 119 Schüler im Alter zwischen 12 und 17 Jahren aus, wobei sie besonders den Einfluß der Reifeentwicklung auf das Blutdruckverhalten zu klären versuchten. Sie stellten fest, daß der systolische Druck in Ruhe und während der verschiedenen Belastungsstufen zwischen 50 und 200 Watt einen um so größeren Wert erreichte, je älter und reifer die Jungen waren. Diese größere Steigerung des systolischen Blutdruckes der älteren Jugendlichen gegenüber den jüngeren Kindern war allerdings in Ruhe mit 13 mm Hg praktisch genau so groß wie bei einer Belastung von 50 Watt mit 12 mm Hg. Somit spiegelt diese Beobachtung eigentlich nur die bereits bekannte Tatsache wider, daß der systolische Blutdruck bei jüngeren Individuen niedriger ist als bei älteren, was sich offenbar auch im Arbeitsversuch nicht ändert.

Eine größere Beachtung verdienen die Beobachtungen von Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt über die Veränderungen der Blutdruckamplitude. Denn hier kamen sie auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Schlußfolgerung, daß sich die „Blutdruckamplitude mit zunehmendem Entwicklungsstand erweitert". Eine solche Schlußfolgerung ist aus ihren mitgeteilten Ergebnissen unseres Erachtens allerdings nicht zu entnehmen. Die Blutdruckamplitude ließ nämlich keine Abhängigkeit von der Reifeentwicklung erkennen, sondern nahm linear mit der verlangten Leistung zu. Zwar wurden bei den älteren Kindern größere Blutdruckamplituden beobachtet, jedoch nur bei Belastungen, die von jüngeren

Kindern nicht mehr durchgeführt werden konnten, während bei gleichen Belastungen unabhängig vom Entwicklungsstand im Mittel die gleichen Amplituden registriert wurden. Der diastolische Druck stieg während der Arbeit in allen Reifegruppen im Mittel in gleicher Weise an, wobei maximal mittlere Erhöhungen bis zu 12 mm Hg gemessen wurden.

Die Feststellungen der vorgenannten Autoren konnten von Hollmann, Valentin u. Venrath nicht bestätigt werden. Bei vergleichenden Untersuchungen an 42 Schülern im Alter von 12—14 Jahren und 50 Erwachsenen des 3. Lebensjahrzehntes, welche sie am Fahrradergometer bei konstanten Belastungen von 3, 5 und 8 mkp/sec durchführten, registrierten sie bis zu einer Belastung von 5 mkp/sec praktisch unabhängig vom Lebensalter das gleiche Blutdruckverhalten. Nur bei einer Belastung von 8 mkp/sec hatten die Kinder einen niedrigeren systolischen und einen höheren diastolischen Blutdruck als die Erwachsenen. Bemerkenswerterweise fanden die Autoren im Gegensatz zu diesem gleichsinnigen Verhalten des Blutdruckes in verschiedenen Lebensaltern während der gleichen Belastungen einen deutlich höheren Anstieg der Pulsfrequenz bei den jüngeren Kindern als bei den Erwachsenen.

Die in der Literatur vorliegenden Befunde sind somit — vor allem bezüglich der Verhältnisse im Kindesalter — nicht einheitlich. Zwar besteht Übereinstimmung darüber, daß jede Arbeit den systolischen Blutdruck erhöht und die Blutdruckamplitude erweitert, doch ist strittig, ob das Ausmaß dieser Erhöhung mehr von der verlangten Leistung oder von der Leistungsfähigkeit bzw. dem Entwicklungs- und Trainingszustand abhängig ist. Die größten Meinungsdifferenzen betreffen aber das Verhalten des diastolischen Blutdruckes, dessen Richtungstendenz bei Arbeit bis jetzt nicht einmal eindeutig geklärt ist. Im Folgenden soll darum auf Grund eigener Untersuchungen an Kindern und Jugendlichen besonders zu diesen Meinungsverschiedenheiten Stellung genommen werden.

II. Eigene Untersuchungen

1. Untersuchungsgut

Unsere Untersuchungen über das Verhalten des Blutdruckes bei körperlicher Arbeit wurden an 95 Jungen und 100 Mädchen im Alter von 10—18 Jahren durchgeführt. Die Probanden kamen aus Münchener Mittel- und Oberschulen und aus dem Waisenhaus der Stadt München, dem auch ein Lehrlingsheim angeschlossen ist.* Um die Entwicklung des Blutdruckverhaltens bei Arbeit in den verschiedenen Altersstufen mit hinreichender Genauigkeit auch bei einem relativ kleinen Untersuchungsgut verfolgen zu können, beschränkten wir uns darauf, im Alter von 10, 12,

* Für die liebenswürdige Förderung sind wir der Direktorin des Mädchengymnasiums am Anger, Schwester M. Laurentine Blössner, der Direktorin der Mädchenmittelschule am Maria-Hilf-Platz, Schwester M. Celine Rath, sowie dem Direktor des Waisenhauses der Stadt München, Herrn Dr. Mehringer, zu besonderem Dank verpflichtet.

14, 16 und 18 Jahren jeweils ungefähr 20 Jungen und Mädchen auszuwählen. Auf die Zwischenjahrgänge glaubten wir auf Grund früherer Beobachtungen (Rutenfranz u. Hettinger) verzichten zu können, denn hier hatte sich an einem größeren Kollektiv gezeigt, daß die Entwicklung des Leistungsverhaltens im Jugendalter nicht sprunghaft, sondern allmählich erfolgt, weshalb die Untersuchung von Altersgruppen im Abstand von 2 Jahren noch einen guten Einblick in die Entwicklung physiologischer Funktionen vermittelt.

Tabelle 1. *Aufgliederung des Untersuchungsgutes und Vergleich mit Altersnormwerten*

Mittleres Alter (Jahre)	Mittlere Größe cm	Altersnormwerte cm	Mittleres Gewicht kg	Altersnormwerte kg	Zahl der Versuchspersonen
Jungen					
10,5	141,0 ± 7,0	138 ± 6,0	33,5 ± 6,2	31,1 ± 4,1	18
12,4	149,2 ± 8,7	146 ± 7,0	41,7 ± 6,1	36,2 ± 4,8	20
14,5	164,0 ± 9,1	157 ± 9,0	53,4 ± 8,5	44,4 ± 7,5	20
16,5	175,3 ± 8,8	170 ± 7,5	63,7 ± 7,5	56,7 ± 7,8	18
18,4	176,3 ± 4,6	175 ± 6,5	65,9 ± 7,0	65,0 ± 7,3	19
Mädchen					
10,6	141,0 ± 5,5	138 ± 5,5	36,8 ± 6,6	30,5 ± 4,4	20
12,5	151,8 ± 4,9	148 ± 7,5	45,7 ± 7,9	37,6 ± 5,3	20
14,5	160,0 ± 5,9	158 ± 7,0	56,5 ± 9,6	47,3 ± 6,9	20
16,6	162,6 ± 3,5	163 ± 5,5	60,4 ± 8,7	52,5 ± 6,4	20
18,4	163,2 ± 5,1	165 ± 5,5	57,3 ± 4,6	56,0 ± 6,2	20

Um auswahlfreie Stichproben zu haben, wählten wir Kinder und Jugendliche aus, die weder nach sportlichen Leistungen noch nach irgendwelchen anderen Gesichtspunkten auffällig waren. Um kranke Kinder auszuschließen, wurde jedes Kind vor den Versuchen klinisch untersucht. Außerdem bestimmten wir jeweils Körpergröße und Körpergewicht in leichter Kleidung ohne Schuhe.

Tabelle 1 vermittelt einen Überblick über die von uns in verschiedenen Altersgruppen berechneten Durchschnittswerte für Körpergröße und Körpergewicht. Daneben sind die Altersnormwerte aufgeführt, wie sie von Bach im Jahre 1952 bei seinen Körpermaßstudien an 39389 Mädchen und 55615 Jungen vom 10.—19. Lebensjahr anläßlich der Bundesjugendspiele gefunden wurden. Diese Daten wurden als Unterlage für die von Vogt für unsere Klinik berechneten Somatogramme mit dem entsprechenden Streubereich benutzt.

Bei dem Vergleich der Körpergröße unseres Untersuchungsgutes mit den Altersnormwerten fällt auf, daß alle Größen- und Gewichtsdaten im Streubereich ihrer Altersnorm liegen. Die durchschnittlichen Maße sind jeweils um wenige Zentimeter höher als die Mittelwerte ihrer Altersnorm. Dies kann leicht erklärt werden, da einerseits die Acceleration in den vergangenen 8 Jahren weitergegangen ist, so daß die Normwerte von Bach auch nach unseren Beobachtungen in der Ambulanz schon wieder überholt scheinen, andererseits unser Untersuchungsgut sich zu 75% bei den Jungen und zu 97% bei den Mädchen aus Oberschülern zusammensetzte, deren Körpermaße erfahrungsgemäß die Körpermaße der Volksschüler übertreffen. Über diesen Vergleich hinaus läßt ein Blick auf die σ-Bereiche erkennen, daß diese bei unserem vergleichsweise kleinen Untersuchungsgut sehr gut mit dem Streubereich der Altersnormwerte übereinstimmen. Das erlaubt einen Hinweis darauf.

daß die von uns untersuchten Buben und Mädchen hinsichtlich ihrer Körpergröße und hinsichtlich ihres Körpergewichtes nicht nur ihrer Altersnorm entsprachen, sondern auch unter sich ziemlich homogen waren.

2. Methodik

a) Versuchs- und Meßanordnung. Unsere Versuche wurden an einem wirbelstromgebremsten Fahrradergometer nach E. A. Müller, das in einer früheren Veröffentlichung eingehend beschrieben wurde (Rutenfranz u. Hettinger), bei kontinuierlich steigender Belastung durchgeführt. Die Tretgeschwindigkeit betrug 60 Umdrehungen/min, dabei nahm die Belastung automatisch linear um 1 mkp/sec in jeder Minute zu.

Da diese Versuchsreihe in den Rahmen einer größeren Untersuchung fiel, in der die einzelnen Kinder jeweils mehrere Arbeitsversuche am Fahrradergometer ausführten, waren die Jungen und Mädchen mit der Arbeit am Fahrradergometer bereits voll vertraut. Um eine Ermüdung durch vorangehende Versuche auszuschließen, wurde bei jedem Kind an jedem Tag nur ein Arbeitsversuch vorgenommen.

Vor jeder Untersuchung ruhten die Kinder zunächst 15 min lang auf einem Stuhl aus und bestiegen erst dann das Fahrradergometer. Nach Anlegen der Ohrphotozelle und der Blutdruckmanschette wurde so lange gewartet, bis sich die Werte der Pulsfrequenz und des Blutdruckes auf einen konstanten Ruhewert eingestellt hatten. Unmittelbar danach begannen wir mit dem Arbeitsversuch, wobei die Kinder und Jugendlichen die Arbeit so lange durchzuführen hatten, bis das Produkt aus Pulsfrequenz und Blutdruckamplitude den numerischen Wert 10000 erreichte. Die Beziehung dieses Grenzwertes zur körperlichen Leistungsfähigkeit im Sinne von Lehmann u. Michaelis wird an anderer Stelle eingehend besprochen werden.

Die Messung des Blutdruckes nahmen wir jeweils im Abstand von 1 min mit Hilfe eines Quecksilbermanometers vor. Der Blutdruck wurde auskultatorisch über der A. cubitalis nach dem von Korotkoff angegebenen Verfahren bestimmt. Dabei bezeichneten wir als systolischen Blutdruck denjenigen Druckwert, der beim Auftreten des ersten Gefäßtones bei langsamem Öffnen des Gebläseventils im Manometer abzulesen war. Unter dem diastolischen Blutdruck verstanden wir den in der Blutdruckmanschette herrschenden Druck, welcher beim ersten deutlichen Leiserwerden des Gefäßtones registriert wurde.

Durch die bei der Arbeit am Fahrradergometer auftretenden Muskelgeräusche wurde die auskultatorische Messung des Blutdruckes etwas erschwert. Um die störenden Nebengeräusche möglichst auszuschalten, nahmen wir bei jeder Messung den Arm der Versuchsperson kurz von der Lenkstange. Da die meisten der untersuchten Kinder und Jugendlichen Rechtshänder waren und beim Einhändigfahren die rechte Hand bevorzugten, nahmen wir die Blutdruckmessungen grundsätzlich am linken Arm vor. Bei einiger Übung des Untersuchers konnten auf diese Weise die Gefäßtöne auch während der Tretarbeit mit hinreichender Genauigkeit wahrgenommen werden.

Da bei jeder indirekten Blutdruckmessung nicht der wahre arterielle Druck, sondern nur der Innendruck der Manschette gemessen wird, ist die Wahl der optimalen Manschettenbreite bei vergleichenden Messungen in verschiedenen Lebensaltern von besonderer Bedeutung (v. Recklinghausen, Erlanger u. Hooker, Kirschsieper). Aus diesem Grunde wählten wir die Manschettenbreiten entsprechend dem jeweiligen Oberarmumfang unter Berücksichtigung der Angaben von Robinow und Mitarbeitern sowie Keuth und Peusquens aus.

Während des Arbeitsversuches registrierten wir neben dem Blutdruck kontinuierlich das Verhalten der Pulsfrequenz. Hierzu bedienten wir uns eines photo-

elektrischen Pulszählers mit automatischem Druckzählwerk nach MÜLLER u. HIMMELMANN; als Meßeinheit diente eine nur wenige Gramm wiegende Silicium-Photozelle, die am Ohrläppchen befestigt wurde.

b) Angewandte statistische Methoden. Die arithmetischen Mittel berechneten wir nach der Formel:

$AM = \frac{\Sigma x}{n}$; die Sigmen wurden nach der Formel

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (x^2) - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}{n-1}}$$

oder nach dem fortlaufenden Summierungsverfahren ermittelt. Zur Prüfung von Mittelwertsdifferenzen bedienten wir uns der t-Funktion in der von KOLLER angegebenen Form:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

Die Regressionskoeffizienten wurden bei Regressionen von y auf x nach der Formel

$$b = \frac{\Sigma [(x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})]}{\Sigma (x - \bar{x})^2}$$

berechnet.

Für die Signifikanzbezeichnung von Unterschieden haben wir im Text folgende Stufen der prozentualen Zufallswahrscheinlichkeit gewählt:

$p < 0{,}1\%$ Unterschied = sehr signifikant,
$p < 1\%$ Unterschied = signifikant,
$p < 5\%$ Unterschied = wahrscheinlich signifikant,
$p > 5\%$ Unterschied = nicht signifikant.

3. Ergebnisse

a) Das Verhalten des Blutdruckes während kontinuierlich steigender Belastung. Die Ergebnisse unserer Blutdruckmessungen während körperlicher Arbeit mit kontinuierlich steigender Belastung sind in Abb. 1 dargestellt. Da die Leistungsfähigkeit in den einzelnen Altersgruppen verschieden war, konnte die Arbeit nicht bis zur gleichen Belastungsstufe durchgeführt werden. So arbeiteten unsere 10jährigen Jungen im Mittel bis zu 5 mkp/sec; die 18jährigen bis zu 11 mkp/sec. Bei den Mädchen konnten wir dagegen in allen Altersstufen im Mittel die Arbeit nur bis zu niedrigeren Belastungen fortführen. So mußten wir bei den 10jährigen Mädchen die Arbeit bereits bei 4 mkp/sec, bei den 12jährigen bei 5 mkp/sec, bei den 14jährigen bei 6 mkp/sec und bei den 16—18jährigen bei 8 mkp/sec abbrechen.

In der Abb. 1 erkennt man weiter, daß der systolische und der diastolische Blutdruck bei Arbeitsbeginn, während die Kinder noch ruhig auf dem Fahrradergometer saßen, bei Jungen und Mädchen in identischen Altersstufen praktisch gleich war. Außerdem fällt auf, daß der systolische Blutdruck bis zum 12. Lebensjahr *in Ruhe* einen Wert von 100 mm Hg

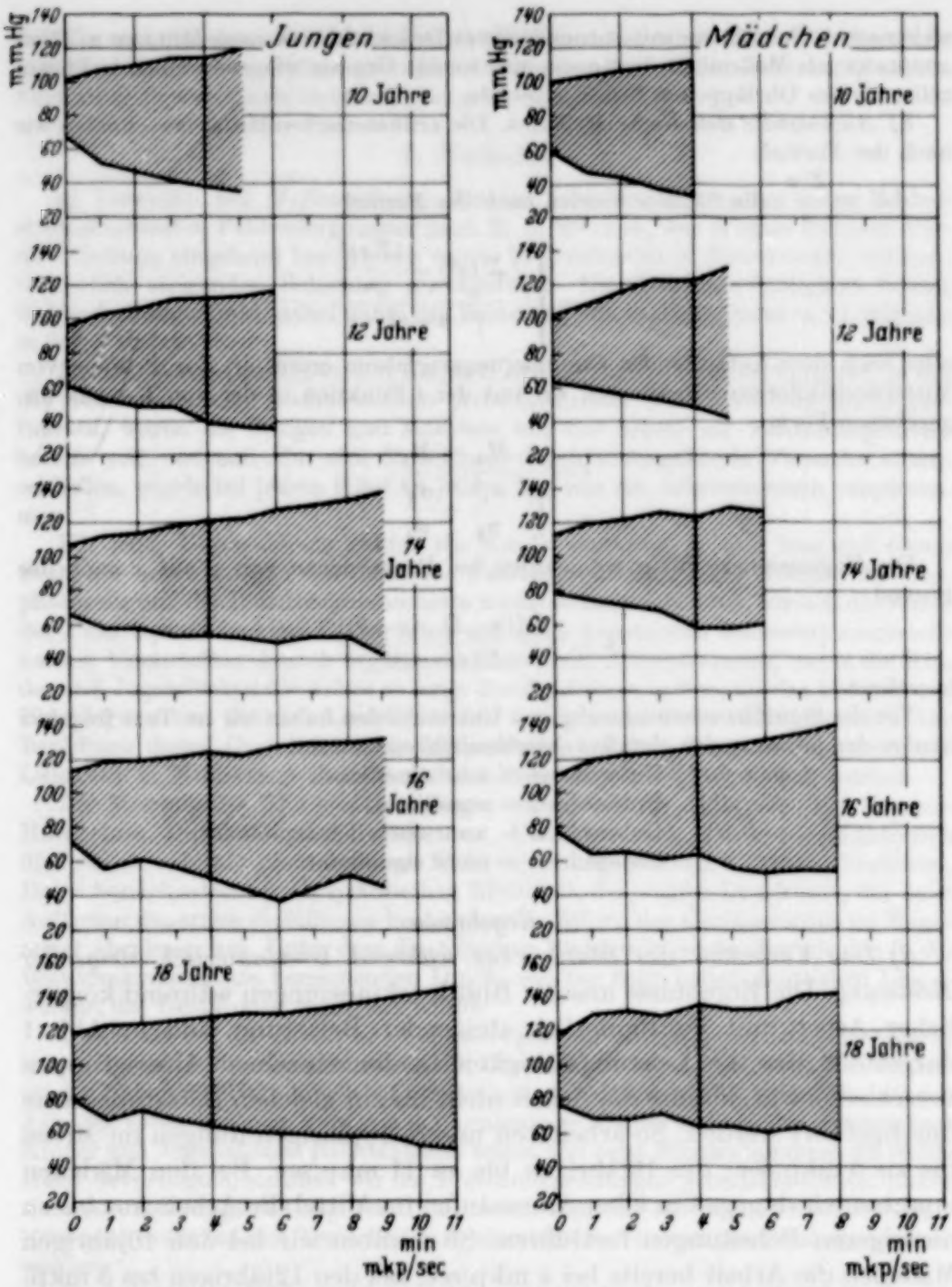


Abb. 1. Mittleres Verhalten des systolischen Blutdruckes bei kontinuierlich steigender Belastung in verschiedenen Altersstufen. Bei kontinuierlich steigender Belastung nimmt der systolische Blutdruck in allen Altersstufen linear zu und fällt diastolisch in ähnlicher Weise ab. Beachte, daß die Blutdruckamplitude etwa bei einer Belastung von 4 mkp/sec keine signifikanten Alters- oder Geschlechtsunterschiede aufweist, während der systolische Blutdruck bei vergleichbaren Belastungen im Jugendalter signifikant höher als im Kindesalter liegt

aufwies und erst in den folgenden Altersstufen — also nach der Präpubertät — kontinuierlich mit dem Lebensalter bis auf 118 mm Hg im 18. Lebensjahr anstieg.

Während der Arbeit nahm der systolische Blutdruck in allen Altersstufen im Mittel linear mit der Leistung zu, der diastolische Druck sank ebenfalls linear mit zunehmender Belastung ab. Die Blutdruckveränderungen waren dabei in allen Altersgruppen innerhalb der 1. Arbeitsminute besonders deutlich. Auffällig war weiter, daß in allen Altersstufen der systolische Blutdruck mit zunehmender Arbeitsschwere praktisch gleich steil anstieg und der diastolische Blutdruck in gleicher Weise abfiel. Die mittleren Regressionskoeffizienten für beide Druckarten streuten in den einzelnen Alterstufen unsystematisch und wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Um die *Abhängigkeit des Blutdruckes von der Leistung* für die verschiedenen Altersgruppen näher zu analysieren, haben wir die Verhältnisse in der 4. Arbeitsminute — also bei einer Belastung von 4 mkp/sec — genauer studiert. Diese Belastung schien für einen Vergleich besonders geeignet, weil einerseits die Gruppe der 10jährigen Mädchen im Mittel nicht höher belastet werden konnte und andererseits nach den Untersuchungen von Ghiringhelli u. Seraphini 9—10jährige Kinder nur bis zu Leistungen von 4—5 mkp/sec aerob zu arbeiten vermögen. Wie wir (Hellbrügge Rutenfranz u. Graf) früher näher ausgeführt haben, empfiehlt es sich, für Leistungsvergleiche zwischen verschiedenen Altersgruppen vor allem diejenige Leistung zu verfolgen, die auch von den jüngsten Kindern noch aerob bewältigt werden kann.

In Tabelle 2 wurden die arithmetischen Mittel und Sigmata des *systolischen Blutdruckes* bei einer Belastung von 4 mkp/sec in allen Altersstufen, nach Geschlechtern getrennt, aufgeführt. Man erkennt, daß der systolische Blutdruck während dieser Belastung bei den Jungen ab dem 14., bei den Mädchen ab dem 12. Lebensjahr in jeder folgenden Altersgruppe höher war. Die statistische Überprüfung der Mittelwertsunterschiede mit Hilfe der *t*-Funktion ergab aber, daß zwischen benachbarten Altersgruppen nur einmal (16—18jährige Mädchen) ein „wahrscheinlich signifikanter" Unterschied vorhanden war. Innerhalb gleicher Altersgruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Blutdruckverhaltens von Jungen und Mädchen nachweisen. Prüfte man allerdings den Mittelwertsunterschied des systolischen Blutdruckes bei Arbeit zwischen dem 10. und dem 18. Lebensjahr, so ergaben sich für Jungen und Mädchen jeweils „sehr signifikante" Unterschiede.

Gleichartige Verhältnisse fanden wir (Tabelle 3) für den *diastolischen* Druck. Dieser sank während der Belastung von 4 mkp/sec bei den jüngeren Altersstufen tiefer ab als bei den älteren. Prüfte man die beobachteten Unterschiede allerdings auf ihre statistische Signifikanz, so waren in benachbarten Altersgruppen bei Jungen und Mädchen höchstens „wahrscheinlich signifikante" Unterschiede zu verzeichnen. Bei gleichaltrigen Jungen und Mädchen fand sich nur für das 16. Lebensjahr hinsichtlich

Tabelle 2. *Mittlerer systolischer Blutdruck bei einer Belastung von 4 mkp/sec in verschiedenen Altersgruppen.* Prüfung der Mittelwertsunterschiede mit Hilfe der *t*-Funktion

	10 Jahre			Diff. 10:12	12 Jahre			Diff. 12:14	14 Jahre			Diff. 14:16	16 Jahre			Diff. 16:18	18 Jahre			Diff. 10:18
	AM	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*	
♂	114	8,5	16	(2)	112	13,1	19	(9)	121	21,3	20	(4)	125	11,7	19	(4,5)	129,5	14,7	20	15,5**
♀	113	15,1	16	(10)	123	16,4	16	(1)	124	9,1	18	(2)	126	9,0	20	(10)	136	17,2	20	23**
Diff. ♂ : ♀		(1)				(11)				(3)				(1)				(6,5)		

() = Differenz „nicht signifikant"; ** = Differenz „sehr signifikant".

Tabelle 3. *Mittlerer diastolischer Blutdruck bei einer Belastung von 4 mkp/sec in verschiedenen Altersgruppen.* Prüfung der Mittelwertsunterschiede mit Hilfe der *t*-Funktion

	10 Jahre			Diff. 10:12	12 Jahre			Diff. 12:14	14 Jahre			Diff. 14:16	16 Jahre			Diff. 16:18	18 Jahre			Diff. 10:18
	AM	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*	
♂	37,5	24,0	16	(1,5)	39	21	19	(15)*	54	18,6	20	(4)	50	21,8	19	(14)	64	21,5	20	26,5**
♀	30	23,2	15	(18)[1]	48	20,2	16	(11)	59	18,0	17	(5)	64	15,7	20	(0,0)	64	17,2	20	34,0**
Diff. ♂ : ♀		(7,5)				(9)				(5)				(14)*				(0,0)		

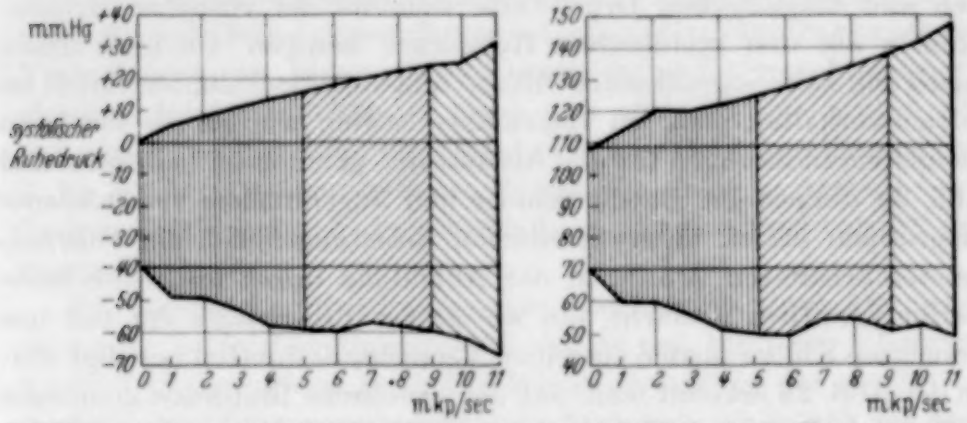
() = Differenz „nicht signifikant"; ()* = Differenz „wahrscheinlich signifikant"; * = Differenz „signifikant"; ** = Differenz „sehr signifikant".

Tabelle 4. *Mittlere Blutdruckamplitude bei einer Belastung von 4 mkp/sec in verschiedenen Altersgruppen.* Prüfung der Mittelwertsunterschiede mit Hilfe der *t*-Funktion

	10 Jahre			Diff. 10:12	12 Jahre			Diff. 12:14	14 Jahre			Diff. 14:16	16 Jahre			Diff. 16:18	18 Jahre			Diff. 10:18
	AM	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*		*AM*	σ	*n*	
♂	77	21,5	16	(2)	75	14,4	17	(8)	67	16,8	20	(5)	72	18,1	18	(9)	63	11,3	19	(14)*
♀	84	33,9	16	(9)	75	22,1	16	(0,0)	75	22,9	18	(13)*	62	13,7	20	(5)	67	13,5	18	(17)
Diff. ♂ : ♀		(7)				(0,0)				(8)				(10)				(4)		

() = Differenz „nicht signifikant"; ()* = Differenz „wahrscheinlich signifikant".

des diastolischen Druckes ein „wahrscheinlich signifikanter" Unterschied, während in allen übrigen Altersstufen die Mittelwertsdifferenzen im Zufallsbereich lagen. Wenn wir dagegen den diastolischen Druck während einer Belastung von 4 mkp/sec zwischen dem 10. und dem 18. Lebensjahr verglichen, so lag auch hier der Wert bei den 10jährigen Jungen um 26,5 mm Hg „sehr signifikant" unter dem Mittelwert der 18jährigen.



Beteiligung in Prozent des Untersuchungsgutes (n = 195) ▩ 100–75 %, ■ 74–25 %, ■ < 25 %

a b

Abb. 2a u. b. Mittlere Blutdruckveränderungen bei 195 Jungen und Mädchen im Alter zwischen 10 und 18 Jahren während kontinuierlich steigender Belastung am Fahrradergometer. a Die Veränderungen des diastolischen und systolischen Blutdruckes bei Arbeit wurden jeweils als Erhöhungen bzw. Erniedrigungen im Verhältnis zum systolischen Ruhedruck aufgetragen. Bei dieser Berechnungsart läßt sich ein deutlicher Abfall des diastolischen Druckes nachweisen. b Errechnung der Blutdruckveränderungen aus den mittleren absoluten Werten. Bei dieser Form der Darstellung ist der diastolische Druckabfall geringer. Die Erweiterung der Amplitude kommt darum scheinbar im wesentlichen durch eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes zustande

Auch die 10jährigen Mädchen hatten einen um 34 mm Hg „sehr signifikant" niedrigeren diastolischen Blutdruck als die 18jährigen Mädchen.

Diese Unterschiede hinsichtlich des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei gleicher Arbeitsschwere in verschiedenen Altersstufen stehen offenbar in engem Zusammenhang mit der Regulierung der Blutdruckamplitude. Aus diesem Grunde schien es von besonderem Interesse, das *Verhalten der Blutdruckamplitude* unabhängig von den absoluten Druckwerten *bei gleicher Leistung* in allen Altersklassen genauer zu studieren.

Wie die Tabelle 4 zeigt, nahm die *Blutdruckamplitude* unter den vorgenannten Arbeitsbedingungen mit zunehmendem Lebensalter bei beiden Geschlechtern nur allmählich geringfügig ab. Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Blutdruckamplitude traten zwischen benachbarten Altersgruppen in unseren Versuchen ebensowenig auf, wie zwischen den Geschlechtern in gleichen Altersgruppen. Bemerkenswerterweise war die Blutdruckamplitude bei den 18jährigen Jungen nur „wahrscheinlich signifikant" kleiner als bei den 10jährigen Jungen. Für die Mädchen ergab sich zwischen diesen beiden Altersstufen überhaupt kein signifikanter Mittelwertsunterschied.

Auf Grund dieser statistischen Berechnungen lag die Annahme nahe, daß die *Blutdruckveränderungen bei Arbeit mehr von der Schwere der Belastung als vom Lebensalter determiniert waren.* Um diese Abhängigkeit genauer zu analysieren, schien eine Ausschaltung der sich mit dem Lebensalter langsam ändernden absoluten Blutdruckhöhe wünschenswert. Wir verfuhren darum bei allen untersuchten Kindern so, daß wir die systolischen und diastolischen Druckwerte während der einzelnen Arbeitsabschnitte auf den systolischen Ruhedruck bezogen. Da nach dieser Reduzierung keine signifikanten Alters- und Geschlechtsunterschiede im Blutdruckverhalten mehr zu verzeichnen waren, wurden die mittleren Blutdruckveränderungen für alle Altersstufen gemeinsam berechnet und in Abb. 2a dargestellt. Da die Kinder und Jugendlichen verschiedener Altersgruppen bis zu unterschiedlichen Belastungshöhen am Fahrradergometer arbeiteten, wurde in der Abbildung durch unterschiedliche Schraffur kenntlich gemacht, ein wie großer Prozentsatz der von uns untersuchten Kinder an den einzelnen Versuchsabschnitten beteiligt war.

In der Abb. 2a erkennt man, daß der systolische Blutdruck in unseren Versuchen ab der 1. Arbeitsminute in strenger Linearität mit zunehmender Belastung anstieg. Nur in der 1. Arbeitsminute — also beim Übergang von Ruhe zu einer Belastung von 1 mkp/sec — trat zunächst ein etwas größerer systolischer Druckzuwachs auf als in den folgenden Arbeitsminuten. Der diastolische Druck fiel in unseren Versuchen im Mittel zwar auch linear mit der Arbeitsschwere ab, doch war der Kurvenverlauf etwas unruhiger als beim systolischen Blutdruck. Diese Unterschiede im Verlauf der beiden Druckarten dürften darauf beruhen, daß wir für den systolischen Blutdruck praktisch bei allen Personen einen Anstieg mit der Arbeitsschwere beobachten konnten, während der diastolische Druck zwar in der überwiegenden Mehrzahl unserer Beobachtungen einen Abfall während des Leistungsanstieges aufwies, in einer Reihe von Arbeitsversuchen aber konstant blieb oder geringfügig anstieg.

Insgesamt kam in unseren Versuchen die Erweiterung der Blutdruckamplitude mit zunehmender Arbeitsschwere im Mittel also durch eine gleichzeitige Zunahme des systolischen und eine Abnahme des diastolischen Druckes zustande. Dies läßt sich am besten demonstrieren, wenn man von der Blutdruckamplitude bei einer Belastung von 1 mkp/sec ausgeht und hierauf den systolischen bzw. diastolischen Wertzuwachs für die Amplitude bei höherer Belastung bezieht. Dann erkennt man, daß der systolische Anteil der Amplitudenzunahme bis zur Leistung von 11 mkp/sec in unseren Versuchen im Mittel 24 mm Hg, der Anteil durch Absinken des diastolischen Druckes aber 19 mm Hg betrug.

Unsere Beobachtungen über das Absinken des diastolischen Druckes bei zunehmender Arbeitsschwere stehen nur in scheinbarem Widerspruch zu gleichartigen Untersuchungen von Hollmann an trainierten und

untrainierten Erwachsenen. HOLLMANN fand nämlich, daß die Amplitudenzunahme mit steigender Belastung im Mittel praktisch nur durch eine Steigerung des systolischen Druckes zustande kam, während der diastolische Druck im Mittel konstant blieb, obschon im Einzelfall ein Ansteigen bzw. Absinken zu finden war.

HOLLMANN bezog seine Blutdruckveränderungen während der Arbeit aber nicht auf den systolischen Ruhedruck, sondern errechnete die Mittelwerte für jede Belastungsstufe aus den absoluten Blutdruckwerten seiner Versuchspersonen. Wenn wir nun unser eigenes Untersuchungsgut in der gleichen Art behandelten, so ergab sich auch bei uns, wie in Abb. 2b dargestellt, im Mittel nur ein Absinken des diastolischen Druckes von der 1. bis zur 11. Arbeitsminute um 10 mm Hg, dem ein Anstieg des systolischen Druckes durch die gleiche Leistungszunahme von 33 mm Hg gegenüberstand.

Bei unseren Untersuchungen war also der absolute Amplitudenzuwachs für beide Berechnungsarten mit 43 mm Hg beim Übergang von 1 auf 11 mkp/sec gleich groß. Nur bei der Reduktion der absoluten Blutdruckwerte auf den systolischen Ruhedruck ließ sich jedoch das Absinken des diastolischen Druckes deutlich nachweisen. Da HOLLMANN diese Reduktion bei seinem Untersuchungsgut nicht vornahm, obschon zu vermuten steht, daß die Personen unterschiedlichen Trainingszustandes nach Beobachtungen von HERXHEIMER auch unterschiedliche Ruheblutdruckwerte haben dürften, könnte das Absinken des diastolischen Druckes in seinen Untersuchungen durch die Mittelwertsbildung auf Personen mit unterschiedlichem Ruheblutdruck rechnerisch ausgeglichen worden sein.

Um die *Beziehungen zwischen Leistung und Blutdruckamplitude* weiter zu klären, haben wir in Abb. 3 für unser gesamtes Untersuchungsgut die mittlere Blutdruckamplitude in Abhängigkeit von der Arbeitsschwere aufgetragen. Dabei benutzten wir für die folgenden Berechnungen lediglich die Werte bis zu einer Belastung von 5 mkp/sec, denn höhere Belastungen wurden nur von den älteren Jugendlichen ausgeführt. Außerdem wurden in der Abbildung die entsprechenden Werte aus den Untersuchungen von HOLLMANN an Erwachsenen sowie von KIRCHHOFF, REINDELL u. HAUSWALDT an Kindern der Reifestufe „K" bzw. an Jugendlichen der Reifestufe „PR" vermerkt.

Man erkennt in der Abbildung, daß die Blutdruckamplitude bei unseren Untersuchungen bis zu einer Belastung von 5 mkp/sec linear anstieg. Die Steilheit des Druckzuwachses je Belastungseinheit entsprach dabei praktisch den Werten, die HOLLMANN für größere Belastungen an Erwachsenen ermittelte. Verlängert man nämlich die Regressionslinie für die Blutdruckamplitude bei Belastungen zwischen 1 und 5 mkp/sec über den letztgenannten Wert hinaus, so entspricht der Verlauf dieser Linie

praktisch den von Hollmann ermittelten Veränderungen des Amplitudenzuwachses bei höheren Belastungen.

Verglich man schließlich die von uns bzw. Hollmann ermittelten Befunde mit den Beobachtungen von Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt, so zeigt sich, daß die von diesen Autoren gemessenen Blutdruckamplituden bei jeder Belastungsstufe deutlich unter den von uns ermit-

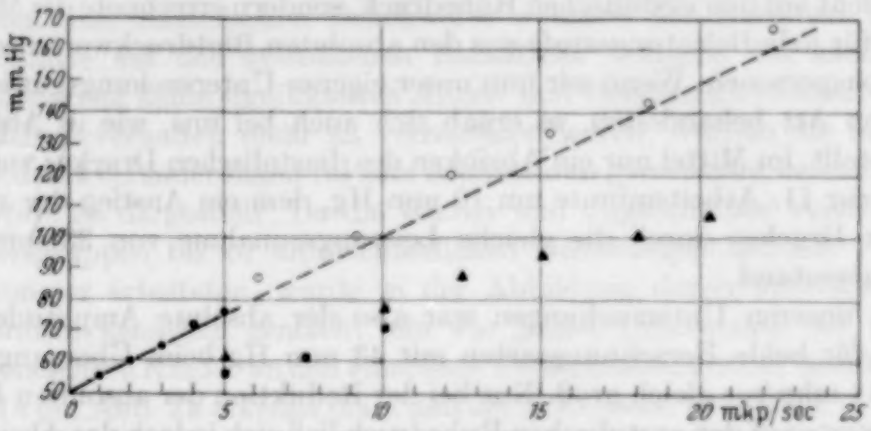


Abb. 3. Abhängigkeit der mittleren Blutdruckamplitude von der Größe der verlangten Leistung. Mit zunehmender Belastung nimmt die Blutdruckamplitude linear zu. In unseren Versuchen ● folgte sie zwischen 1 und 5 mkp/sec im Mittel einer Gleichung von der Formel $y = 50{,}75 + 5{,}0\,x$. Die von Hollmann ○ ermittelten Blutdruckamplituden bei höheren Belastungen entsprechen mit hinreichender Genauigkeit der Verlängerung dieser Regressionslinie, während die von Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt an Kindern der Reifestufe „K" ■ und Jugendlichen der Reifestufe „PR" ▲ ermittelten Werte deutlich von dieser Regressionslinie abweichen

telten Werten lagen. Diese Unterschiede dürften vielleicht damit zu erklären sein, daß Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt im Gegensatz zu unseren Untersuchungen einen kontinuierlichen Anstieg des diastolischen Blutdruckes beobachteten und damit eine relativ kleinere Steigerung der Blutdruckamplitude fanden. Ob dieses Verhalten dadurch bedingt ist, daß Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt ihre Arbeitsversuche in liegender Stellung ausführen ließen oder ob hier Unterschiede in der Kriterienbestimmung für den diastolischen Druck vorliegen, kann aus den vorliegenden Angaben der Autoren nicht entschieden werden.

Auf Grund der von uns und Hollmann ermittelten Befunde erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß *die Blutdruckamplitude bei Arbeit nicht vom Lebensalter oder der körperlichen Leistungsfähigkeit, sondern im wesentlichen von der verlangten Leistung abhängig ist.* Unter Berücksichtigung unserer Untersuchungen läßt sich für das Verhältnis zwischen Leistung und Blutdruckamplitude im Mittel eine Beziehung errechnen, welche der Gleichung:

$$y = 50{,}75 + 5{,}0\,x$$

folgt. Die Blutdruckamplitude nimmt also bei einem Leistungszuwachs um 1 mkp/sec im Mittel um 5 mm Hg zu, was mit den von Hollmann angegebenen Verhältnissen bei Erwachsenen weitgehend übereinstimmt.

b) Das Verhalten der Pulsfrequenz bei kontinuierlich steigender Belastung im Vergleich zum Blutdruckverhalten. Da das Verhalten der Blutdruckamplitude während körperlicher Arbeit bei Kindern und Erwachsenen keine signifikanten Unterschiede erkennen ließ, war von Interesse, ob andere Kreislaufgrößen altersabhängige Veränderungen während des Arbeitsversuches zeigten. Da nach Untersuchungen anderer Autoren (SCHNEIDER u. CRAMPTON; BENGTSSON; NÖCKER u. BÖHLAU; RUTENFRANZ u. HETTINGER) vor allem das Verhalten der Pulsfrequenz bei Arbeit deutliche altersspezifische Besonderheiten aufweist, erschien es von Interesse, an Hand unseres Untersuchungsgutes das Verhalten von Pulsfrequenz und Blutdruck gegenüberzustellen.

Für diesen Vergleich war es zunächst wichtig, das Verhalten der Pulsfrequenz bei den von uns untersuchten Kindern während der gleichen Arbeitsversuche kurz darzustellen. Um die altersbedingten Unterschiede deutlich zu machen, wurden die Pulsfrequenzänderungen zunächst auf den Ruhepuls während des Sitzens auf dem Fahrradergometer bezogen. Dabei ergab sich, daß die *Pulsfrequenz beim Übergang von Ruhe zur Arbeit*, also in der 1. Arbeitsminute, besonders stark anstieg. Diese erste Steigerung der Pulsfrequenz hatte eine Größenordnung von 10—20 Schlägen über dem Ruhepuls. Sie war im Mittel um so größer, je jünger die Kinder waren. In gleichen Altersstufen wiesen die Mädchen außerdem größere Pulserhöhungen auf als die Jungen, allerdings waren die Differenzierungen nicht sehr groß. In den folgenden Arbeitsminuten nahm die Pulsfrequenz in allen Altersgruppen dann linear mit der Leistung zu, doch war die Steilheit des Pulsanstieges deutlich von Lebensalter und Geschlecht abhängig.

Einen ersten Überblick darüber, inwieweit die beobachteten Unterschiede in der Zunahme

Tabelle 5. *Mittlerer Anstieg der Pulsfrequenz bei einer Belastung von 4 mkp/sec über den Ausgangswert während Ruhe im Sitzen in verschiedenen Altersgruppen.* Prüfung der Mittelwertsunterschiede mit Hilfe der *t*-Funktion

	10 Jahre			Diff. 10:12	12 Jahre			Diff. 12:14	14 Jahre			Diff. 14:16	16 Jahre			Diff. 16:18	18 Jahre			Diff. 10:18
	AM	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n		*AM*	σ	n	
♂	35	11,2	17	(4)	31	11,1	18	(6)*	25	6,73	20	11**	14	5,55	19	(1)	15	6,39	20	20**
♀	39	4,84	16	(1)	40	13	18	(7)	33	11,5	19	12**	21	5,22	20	(1)	22	5,96	20	17**
Diff. ♂ : ♀		(4,0)				(9,0)*				8,0*				7,0**				7,0*		

( ) = Differenz „nicht signifikant"; ()* = Differenz „wahrscheinlich signifikant"; * = Differenz „signifikant"; ** = Differenz „sehr signifikant".

der Pulsfrequenz über den Ruhepuls eine statistische Signifikanz aufwiesen, vermittelt die Tabelle 5. In dieser Tabelle haben wir das Verhalten der Pulsfrequenz in den einzelnen Altersstufen wiederum während der 4. Arbeitsminute aus den oben näher erläuterten Gründen miteinander verglichen. Die Mittelwertsunterschiede wurden mit Hilfe der *t*-Funktion auf ihre statistische Signifikanz überprüft.

Wie die Tabelle 5 zeigt, waren die vorher näher beschriebenen Alters- und Geschlechtsunterschiede im Pulsverhalten auch bei der Belastung von 4 mkp/sec in typischer Weise vorhanden. So überschritt die Pulsfrequenz bei den 10jährigen Jungen den Ruhepuls um 35 Schläge; bei den 14jährigen um 25 Schläge und bei den 18jährigen nur noch um 15 Schläge. Die zunehmend geringere Pulsfrequenzsteigerung durch die gleiche Leistung vollzog sich im wesentlichen zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr. Die Arbeitspulsfrequenz wies nämlich zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr keinen signifikanten Unterschied auf, während zwischen den Werten im 12. und 14. Lebensjahr ein „wahrscheinlich signifikanter" Unterschied, zwischen der Pulsfrequenz im 14. und 16. Lebensjahr sogar ein „sehr signifikanter" Unterschied vorhanden war. Zwischen dem 16. und 18. Lebensjahr wies das Pulsverhalten keine signifikanten Unterschiede mehr auf.

Auch bei den Mädchen ging die Arbeitspulsfrequenz während einer Belastung von 4 mkp/sec von 39 Schlägen im 10. Lebensjahr auf 33 Schläge im 14. und 22 Schläge im 18. Lebensjahr zurück. Dieser Abfall der Pulsfrequenz vollzog sich dabei in der Hauptsache zwischen dem 14. und 16. Lebensjahr und nur zwischen diesen beiden Altersgruppen wies das Pulsverhalten einen „sehr signifikanten" Mittelwertsunterschied auf. Zwischen den übrigen benachbarten Altersgruppen konnten wir keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Vergleicht man schließlich die Arbeitspulsfrequenz bei einer Belastung von 4 mkp/sec in gleichen Altersgruppen für beide Geschlechter, so zeigt sich, daß die Pulsfrequenz bei den Mädchen im Mittel jeweils höher lag. Allerdings war dieser Mittelwertsunterschied bei den 10jährigen Kindern noch nicht signifikant. Erst ab dem 12. Lebensjahr fand sich ein „wahrscheinlich signifikanter" Unterschied und jenseits des 14. Lebensjahres waren die Mittelwertsdifferenzen „signifikant" oder sogar „sehr signifikant".

Die beschriebenen Veränderungen der Pulsfrequenz bei einer Belastung von 4 mkp/sec geben das aus anderen Untersuchungen bekannte Pulsverhalten in Abhängigkeit von der Leistung für die verschiedenen Alters- und Geschlechtsgruppen jedoch nicht in vollständiger Weise wieder. Wesentlicher als die absolute Höhe der Pulsfrequenz ist nämlich die Steilheit des Pulsanstieges bei steigender Belastung. Durch den bei unserer Versuchsanordnung notwendigen abrupten Übergang von Ruhe zur

Arbeit trat zunächst eine überschießende Steigerung der Pulsfrequenz auf, wobei diese erste Erhöhung nicht durch energetische, sondern vor allem durch psychische Faktoren verursacht sein dürfte. Dies erkennt man etwa daran, daß die Pulsfrequenz bei unseren Untersuchungen in der 2. Arbeitsminute trotz steigender Belastung in einigen Altersgruppen im Mittel gleichblieb oder sogar etwas absank. Die Überhöhung der Pulsfrequenz am Arbeitsanfang hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß die Kinder und Jugendlichen zu Beginn des Arbeitsversuches unter einer erhöhten psychischen Anspannung stehen, während die zu leistende Arbeit noch sehr klein ist. Solche Situationen bedingen aber nach Untersuchungen von Bartenwerfer; Rutenfranz sowie Rutenfranz und Mitarbeitern psychogene Steigerungen der Pulsfrequenz. Derartige Störungen lassen sich umgehen, wenn man — wie Rutenfranz u. Hettinger gezeigt haben — die Kinder vor Beginn des Arbeitsversuches mehrere Minuten lang mit einer Belastung von 0 mkp/sec arbeiten läßt.

Will man diese psychisch bedingten Überhöhungen der Pulsfrequenz nachträglich eliminieren, so empfiehlt es sich, die Pulsfrequenz in den einzelnen Arbeitsminuten auf den Wert in der 1. Arbeitsminute (Belastung = 1 mkp/sec) zu beziehen. Wie die Abb. 4 erkennen läßt, fand sich nach dieser Reduktion in allen Altersgruppen im Mittel ein linearer Anstieg der Pulsfrequenz. Dieser war bei jüngeren Individuen steiler als bei älteren, so daß die 10jährigen Jungen bei einer Belastung von 4 mkp/sec eine Pulserhöhung von 18 Schlägen, die 18jährigen aber nur eine Pulserhöhung von 6 Schlägen pro Minute aufwiesen. Auch bei den Mädchen lag die Pulsfrequenz im 10. Lebensjahr bei der gleichen Belastung mit 22 Pulsen pro Minute deutlich höher als bei den 18jährigen Mädchen.

Um die unterschiedliche Steilheit des Pulsfrequenzanstieges näher zu charakterisieren, empfiehlt es sich, den Regressionskoeffizienten zwischen Leistung und reduzierter Arbeitspulsfrequenz zu berechnen, welcher von E. A. Müller als Leistungspulsindex bezeichnet wurde. Dieser Regressionskoeffizient fiel bei den von uns untersuchten Buben von 7,4 im 10. Lebensjahr auf 4,3 im 14. und auf 3,4 im 18. Lebensjahr ab. Bei den Mädchen beobachteten wir im 10. Lebensjahr einen Wert von 7,6; im 14. Lebensjahr einen solchen von 5,9 und im 18. Lebensjahr einen Koeffizienten von 5,2. Diese beobachteten Leistungspulsindices stimmten in großer Annäherung mit den von uns (Rutenfranz u. Hettinger) früher an einem größeren Kollektiv ermittelten Werten überein.

Vergleicht man die unter gleichen Arbeitsbedingungen gefundenen Veränderungen der Pulsfrequenz mit dem Verhalten des Blutdruckes, so fällt zunächst auf, daß beide Größen mit zunehmendem Alter Veränderungen aufweisen. So zeigt der systolische und der diastolische Blutdruck auch bei Arbeit und bei Reduktion auf die optimale Manschettenbreite bei Schulkindern und Jugendlichen die bekannte altersabhängige

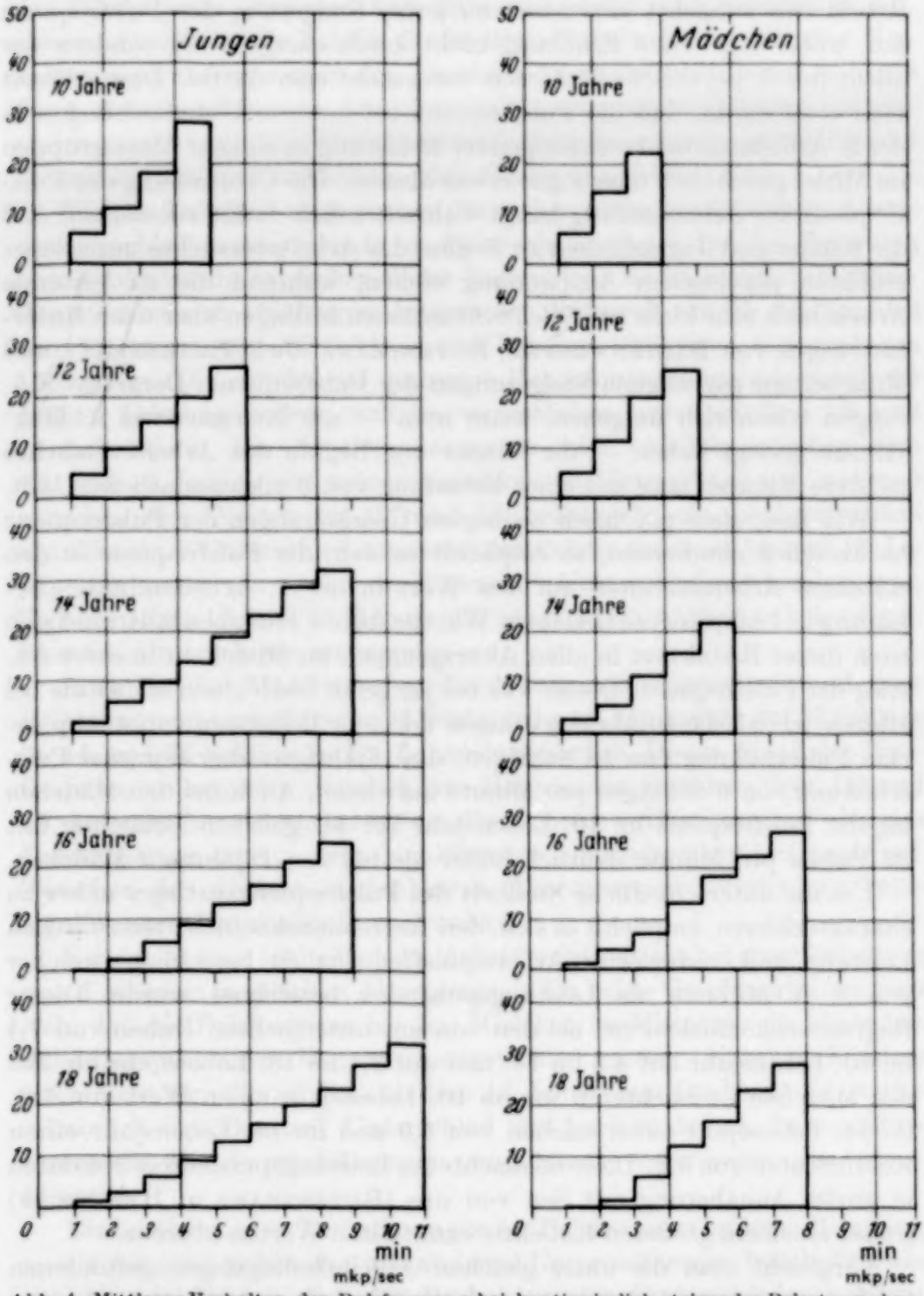


Abb. 4. Mittleres Verhalten der Pulsfrequenz bei kontinuierlich steigender Belastung ohne vorhergehendes „Warmlaufen" durch Leerbewegungen. Bei abruptem Übergang von Ruhe zur Arbeit nimmt die Pulsfrequenz in der 1. Arbeitsminute unverhältnismäßig stark zu. Aus diesem Grunde wurden die Pulsfrequenzveränderungen bei höheren Belastungen auf die bei einer Belastung von 1 mkp/sec erreichten Werte reduziert. Beachte, daß die Pulsfrequenz bei jüngeren Individuen steiler ansteigt als bei älteren, in vergleichbaren Altersstufen bei Mädchen steiler als bei Jungen

Erhöhung, wenn man gleiche Belastungsstufen miteinander vergleicht. Im Gegensatz hierzu ließen sich bezüglich der Blutdruckamplitude weder in Ruhe noch bei Arbeit signifikante Alters- oder Geschlechtsunterschiede nachweisen. Die Größe der Blutdruckamplitude erwies sich somit als ausschließlich abhängig von der Größe der verlangten Leistung.

Während also die Blutdruckamplitude durch die Arbeit keine alters- oder geschlechtsspezifischen Veränderungen erfuhr, beobachteten wir unter gleichen Arbeitsbedingungen deutliche alters- und geschlechtsabhängige Veränderungen der Pulsfrequenz. Dabei erscheint es bemerkenswert, daß beispielsweise die 10jährigen Jungen für die gleiche Leistungszunahme eine mehr als 2mal so große Pulsfrequenzsteigerung aufwiesen als die 18jährigen Jugendlichen, obschon die mittlere Blutdruckamplitude für beide Altersstufen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigte. Diese Befunde machen wahrscheinlich, daß sich das unterschiedliche Leistungsverhalten verschiedener Alters- oder Geschlechtsgruppen bei Kindern und Jugendlichen wohl durch die Beobachtung der Pulsfrequenz, aber nicht durch die Bestimmung des Blutdruckes charakterisieren läßt.

III. Diskussion der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse lassen erkennen, daß der *systolische Blutdruck* von Kindern und Jugendlichen bei Arbeit linear mit der Leistung ansteigt. Die Größe dieser Druckzunahme über den Ruhedruck hinaus wies auch bei Berücksichtigung der „optimalen" Manschettenbreiten im Sinne von Robinow und Mitarbeitern keine statistisch signifikante Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht auf. Sie war ebenso wie die Blutdruckamplitude im wesentlichen eine Funktion der ausgeführten Leistung. Dabei folgte die Vergrößerung der Blutdruckamplitude einer Funktion, der auch die von Hollmann an jungen Erwachsenen ermittelten Werte entsprechen.

Da feststeht, daß junge Kinder eine geringere Leistungsfähigkeit haben als Erwachsene, kann aus unseren Ergebnissen geschlossen werden, daß der systolische Blutdruck bei Arbeit und die Größe der Blutdruckamplitude durch den Grad der körperlichen Leistungsfähigkeit oder den Trainingszustand nicht wesentlich beeinflußt werden. Dieser Feststellung stehen Beobachtungen, wie etwa die von Bock und Mitarbeitern sowie Engels u. Nieske, welche eine Abhängigkeit des Blutdruckverhaltens bei Arbeit vom Trainingszustand fanden, nicht entgegen; denn in diesen Versuchen war die Zahl der Versuchspersonen außerordentlich gering und eine statistische Überprüfung der Ergebnisse unterblieb.

Auch die Behauptung von Kirchhoff, daß leistungsfähige ältere Jugendliche über eine „stärkere Erweiterungsmöglichkeit der Blutdruckamplitude" verfügen als jüngere Kinder, findet durch unsere Untersuchungen keine Stütze. Unsere Beobachtungen decken sich aber mit

ähnlichen Befunden von Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt. Denn diese Autoren fanden ebenso wie wir, daß die Blutdruckamplitude bei gleichen Leistungen für verschiedene Alters- und Geschlechtsgruppen praktisch gleich groß ist.

Bezüglich des *diastolischen Blutdruckes* bestätigen unsere Untersuchungen Beobachtungen von Joppich u. Quednau, Hollmann, Venrath, Valentin u. Spellerberg sowie Iljin-Kakujeff, stehen aber im Gegensatz zu den Befunden von Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt. Während nämlich Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt mit zunehmender Belastung im Mittel einen Anstieg des diastolischen Druckes beobachteten, fanden wir ebenso wie die vorgenannten Autoren einen Blutdruckabfall. Dieser Unterschied kann nur mit einer verschiedenen Definition des diastolischen Kriteriums zusammenhängen, was bekanntlich eines der strittigsten Probleme der indirekten Blutdruckmessung darstellt (v. Recklinghausen).

Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt verwendeten als Kriterium des diastolischen Druckes, wenn bei der Registrierung des Druckes mit Hilfe des „Infraton"-Systems nach Boucke u. Brecht das Arteriengeräusch aus der registrierten Pulskurve verschwindet. Wir selbst benutzten ebenso wie Joffich u. Quednau, Hollmann und Mitarbeiter sowie Iljin-Kakujeff das von Korotkoff angegebene erste Leiserwerden (sog. Phase III) des Gefäßgeräusches als Kriterium des diastolischen Druckes. Wie die vergleichenden direkten und indirekten Blutdruckmessungen von Robinow und Mitarbeitern gezeigt haben, gibt das Korotkoffsche Kriterium den diastolischen Druck auch im Kindesalter mit hinreichender Genauigkeit an, wenn der gemessene Wert bei Verwendung der optimalen Manschettenbreiten für den diastolischen Druck auch jeweils um etwa 4,5 mm Hg zu tief liegt. Ob das diastolische Kriterium bei der indirekten Blutdruckmessung mit Hilfe des Infraton-Systems nach Boucke u. Brecht bis jetzt durch intraarterielle Messungen an Kindern bestätigt werden konnte, ist uns nicht bekannt.

Jedenfalls scheint es uns auf Grund unserer Versuche gerade unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten nicht möglich zu sein, aus dem Verhalten des diastolischen Druckes auf die körperliche Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen zu schließen, wie es kürzlich von Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt versucht wurde. Somit zeigen unsere Beobachtungen insgesamt, daß das Blutdruckverhalten bei Arbeit von Kindern und Jugendlichen keine speziellen Besonderheiten aufweist, sondern, genau wie bei Erwachsenen, in Abhängigkeit von der verlangten Leistung, aber nicht von der individuellen Leistungsfähigkeit steht.

Man sollte darum davon Abstand nehmen, aus dem Blutdruckverhalten bei und nach Arbeit Schlüsse auf die körperliche Leistungsfähigkeit zu ziehen, denn es gibt keinen verbindlichen Hinweis dafür, daß das Leistungsvermögen durch die Erweiterungsfähigkeit der Blutdruckamplitude begrenzt wird. Die Größe der Blutdruckamplitude ist vielmehr nur komplexer Ausdruck eines mehrschichtigen Regelgeschehens, mit dem

das Herzminutenvolumen auf den jeweils erforderlichen Wert eingestellt wird. Da nach unseren heutigen Kenntnissen die Größe des möglichen Herzminutenvolumens die körperliche Leistungsfähigkeit im wesentlichen begrenzt, andererseits die Blutdruckamplitude bei gleichen Leistungen in verschiedenen Lebensaltern gleich groß ist, läßt sich ein besserer Hinweis auf die Besonderheiten des Leistungsverhaltens in verschiedenen Entwicklungsstufen aus dem Verhalten der Pulsfrequenz gewinnen. Da diese Tatsache in der pädiatrischen Praxis bisher wenig beachtet wurde, soll zur Frage einer klinischen Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Blutdruckmessungen in einer weiteren Mitteilung eingehend Stellung genommen werden.

Zusammenfassung

1. Es wird über das Verhalten des Blutdruckes und der Pulsfrequenz bei kontinuierlich steigender Belastung am Fahrradergometer (Belastungsanstieg 1 mkp/sec/min) berichtet. Die Untersuchungen wurden bei 95 Jungen und 100 Mädchen im Alter von 10, 12, 14, 16 und 18 Jahren durchgeführt. Die Registrierung des Blutdruckes erfolgte nach der von Korotkoff angegebenen Methode am Ende jeder Arbeitsminute. Die Manschettenbreite wurde unter Berücksichtigung des Oberarmumfanges entsprechend den Vorschlägen von Robinow und Mitarbeitern ausgewählt. Die Registrierung der Pulsfrequenz erfolgte auf photoelektrischem Wege.

2. Der systolische Blutdruck nahm in allen Altersgruppen linear mit der Leistung zu, wobei die absolute Höhe des systolischen Druckes bei vergleichbaren Belastungen mit zunehmendem Lebensalter größer wurde. Demgegenüber zeigte die Zunahme des systolischen Druckes gegenüber dem Ruheblutdruck keine signifikanten Alters- oder Geschlechtsunterschiede.

3. Der diastolische Blutdruck fiel mit zunehmender Arbeitsschwere im Mittel linear ab. Bei vergleichbaren Belastungen war die absolute Höhe des diastolischen Druckes bei Jugendlichen größer als bei jüngeren Kindern.

4. Die Blutdruckamplitude nahm mit steigender Belastung linear zu. Die Veränderungen der Amplitude folgten dabei einer Gleichung von der Formel $y = 50{,}75 + 5{,}0\,x$. Der Verlauf dieser Regressionslinie deckte sich weitgehend mit Befunden, wie sie andere Autoren bei Erwachsenen ermittelt haben. Die Größe der Amplitude zeigte bei vergleichbaren Belastungen keine signifikanten Alters- oder Geschlechtsunterschiede.

5. Während das Verhalten des Blutdruckes bei Arbeit keine signifikanten Alters- und Geschlechtsunterschiede erkennen ließ, ließen sich

deutliche alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten im Verhalten der Pulsfrequenz nachweisen. Die Pulsfrequenz stieg bei gleicher Belastungszunahme um so steiler an, je jünger die Kinder waren. In vergleichbaren Altersstufen nahm die Pulsfrequenz bei den Mädchen im Mittel stärker zu als bei den Jungen.

6. Auf Grund dieser Befunde wird zur Frage einer Prüfung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Blutdruckmessungen kurz Stellung genommen.

Literatur

Bach, F.: Ergebnisse von Massenuntersuchungen über die sportliche Leistungsfähigkeit und das Wachstum Jugendlicher in Bayern. Frankfurt am Main: Limpert 1955.

Barsanti, A. H., R. W. Penick and B. J. Walsh: „Flush" Technique in the determination of blood pressure in normal infants and in infants with coaretation of the Aorta. Clin. Proc. Child. Hosp. (Wash.) **10,** 175 (1954).

Bartenwerfer, H.: Herzrhythmik — Merkmale als Indikatoren psychischer Anspannung. Psychol. Beitr. **4,** 7 (1960).

Bengtsson, E.: The working capacity in normal children, evaluated by submaximal exercise on the bicycle ergometer and compared with adults. Acta med. scand. **154,** 91 (1956).

Bock, A. V., C. Vancaulaert, D. B. Dill, A. Fölling and L. M. Hurxthal: Studies in muscular activity III. Dynamical changes occuring in man at work. J. Physiol. (Lond.) **66,** 136 (1928).

Brouha, L., R. E. Smith and M. E. Harrington: Fed. Proc. **14,** 21 (1955); zit. n. J. R. Gallagher, Medical Care of the Adolescent. New York: Appleton-Century-Crofts, Inc. 1960.

Celander, O., and G. Thunell: A Plethysmographic Method for Measuring the Systolic and Diastolic Blood Pressure in Newborn Infants. Acta paediat. (Uppsala) **49,** 497 (1960).

Endres, R. K., D. Goldring and M. R. Behrer: Blood pressure studies in infants and children with an electric microphone. J. Pediat. **52,** 1 (1958).

Engels, J., u. L. Nieske: Über das Verhalten des arteriellen Drucks während körperlicher Arbeit. Z. ges. exp. Med. **110,** 81 (1942).

Erlanger, J.: An new instrument for determining the minimum and maximum blood pressures in man. Bull. Johns Hopk. Hosp. **12,** 53 (1904).

— and D. R. Hooker: An experimental study of blood pressure in man. Bull. Johns Hopk. Hosp. **12,** 145 (1904).

Ghiringhelli, G., e L. Seraphini: Contributo alla conscenza della fisiologica respiratoria, valutata col metodo di Knipping, in condizioni di riposa e di lavoro muscolare in sogetti sani di ambo i sessi in etasco. Minerva paediat. (Torino) **10,** 83 (1958).

Goldring, D., and H. Wohltmann: Flush method for determination of blood pressure in newborn infants. J. Pediat. **40,** 285 (1952).

Grebner, F., u. R. Grünbaum: Über die Beziehungen der Muskelarbeit zum Blutdruck. Wien. med. Presse **49,** 2032 (1899).

Hellbrügge, Th., J. Rutenfranz u. O. Graf: Gesundheit und Leistungsfähigkeit im Kindes- und Jugendalter. Stuttgart: Thieme 1960.

Herxheimer, H.: Zur Physiologie des Trainings. Z. klin. Med. **98**, 484 (1924).
— Beiträge zur Entstehung des Trainingszustandes. Z. klin. Med. **103**, 734 (1926).
Hollmann, W.: Der Arbeits- und Trainingseinfluß auf Kreislauf und Atmung. Darmstadt: Steinkopff 1959.
— H. Valentin u. H. Venrath: Über Atmung und Kreislauf jugendlicher Personen während dosierter körperlicher Belastung. Sportarzt **10**, 77 (1959).
— H. Venrath, H. Valentin u. B. Spellerberg: Über den arteriellen Blutdruck beim Menschen während dosierter körperlicher Arbeit. Zschr. Kreisl.-Forsch. **48**, 162 (1959).
Iljin-Kakujeff, B. J.: Veränderungen des Blutkreislaufes in den ersten Minuten nach Beginn und Ende der körperlichen Arbeit. Arbeitsphysiologie **9**, 138 (1935).
Joppich, G., u. H. Quednau: Über das Verhalten des Blutdrucks bei körperlicher Arbeit im Kindes- und Jugendalter. Mschr. Kinderheilk. **94**, 363 (1944).
Keuth, U.: Sphygmographische Blutdruckmessung bei Säuglingen mit dem „Infraton"-System. Z. Kinderheilk. **76**, 107 (1955).
— u. M. Peusquens: Die hämodynamischen Kreislaufgrößen im Säuglings- und Kindesalter (Normwerte und vergleichende Untersuchungen). Z. Kinderheilk. **78**, 379 (1956).
Kirchhoff, H. W.: Besonderheiten der Regulation von Kreislauf und Atmung im Reifungsalter. Mschr. Kinderheilk. **107**, 51 (1959).
— H. Reindell u. J. Giese: Untersuchungen zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **78**, 638 (1956).
— — u. Ch. Hauswaldt: Untersuchungen zur Beurteilung der Leistungsbreite im Reifungsalter. Z. Kinderheilk. **81**, 211 (1958).
Kirschsieper, H. M.: Über indirekte Blutdruckmessung am Menschen. Der Einfluß des Umfanges der Meßstelle. Z. Kinderheilk. **71**, 422 (1952).
Koller, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Darmstadt: Steinkopff 1953.
Korotkoff: Ber. d. militärärztl. Akademie St. Petersburg **5** (1905); zit. n. Straub, H.: Bestimmung des Blutdruckes. Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. V, Teil 4, I, S. 135. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1922.
Lehmann, G., u. H. Michaelis: Die Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Arbeitsphysiologie **11**, 376 (1941).
Liljestrand, G., u. N. Stenström: Blutdruck und Pulsfrequenz beim Gehen und Laufen auf horizontaler Bahn. Scand. Arch. Physiol. **39**, 207 (1920).
— u. E. Zander: Vergleichende Bestimmungen des Minutenvolumens des Herzens beim Menschen mittels der Stickoxydulmethode und durch Blutdruckmessungen. Z. ges. exp. Med. **59**, 105 (1927).
McCurdy, J. H.: The effect of maximum muscular effort on blood pressure. Amer. J. Physiol. **5**, 95 (1901).
Masing, E.: Über das Verhalten des Blutdrucks des jungen und des bejahrten Menschen bei Muskelarbeit. Dtsch. Arch. klin. Med. **74**, 253 (1902).
Müller, E. A.: Ein Leistungspulsindex als Maß der Leistungsfähigkeit. Arbeitsphysiologie **14**, 271 (1950).
— u. W. Himmelmann: Geräte zur kontinuierlichen fotoelektrischen Pulszählung. Int. Z. angew. Physiol. **16**, 400 (1957).
Nöcker, J., u. V. Böhlau: Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit vom Alter und Geschlecht. Münch. med. Wschr. **46**, 1517 (1955).
Recklinghausen, H. v.: Über Blutdruckmessung beim Menschen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **46**, 78 (1901).
— Blutdruckmessung und Kreislauf in den Arterien des Menschen. Dresden-Leipzig: Steinkopff 1940.

Robinow, M., F. Hamilton, R. Woodbury and P. Volpitto: Accuracy of clinical determination of blood pressure in children. Amer. J. Dis. Child. **58**, 102 (1939).

Rutenfranz, J.: Das Verhalten der Pulsfrequenz bei Arbeit unter Zeitdruck. Int. Z. angew. Physiol. **18**, 264 (1960).

— Th. Hellbrügge, K. Stehr, Ch. Hocke u. R. Hocke: Über den Einfluß des Filmerlebnisses auf das Pulsverhalten von Kindern. Z. Kinderheilk. **84**, 522 (1960).

— u. Th. Hettinger: Untersuchungen über die Abhängigkeit der körperlichen Leistungsfähigkeit von Lebensalter, Geschlecht und körperlicher Entwicklung. Z. Kinderheilk. **83**, 65 (1959).

Seham, M., and G. Egerer-Seham: Physiology of exercise in childhood. I. A study of normal children of school age. Amer. J. Dis. Child. **25**, 1 (1923).

Schellong, F., u. B. Lüderitz: Regulationsprüfung des Kreislaufs: Funktionelle Differentialdiagnose von Herz- und Gefäßstörungen. Darmstadt: Steinkopff 1954.

Schneider, E., and C. Crampton: The cardiovascular responses of preadolescent boys to muscular activity. Amer. J. Physiol. **114**, 473 (1936).

Vogt, D.: Über den gegenwärtigen Stand der Akzeleration in Bayern. Arch. Kinderheilk. **159**, 141 (1959).

Dr. Dr. J. Rutenfranz, Professor Dr. Th. Hellbrügge,
München 15, Pettenkoferstraße 8a,
Universitäts-Kinderpoliklinik

Die 60. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde 1961 findet unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Bamberger vom 11.—13. September 1961 in Heidelberg statt.

Hauptthemen:

Krampfkrankheiten des Kindesalters

Angeborene Stoffwechselanomalien

Maligne Tumoren im Kindesalter (ohne Hämoblastosen)

Anfragen erbeten an Prof. Dr. Schreier, Univ.-Kinderklinik Heidelberg

Kinderarzt
Dr. Sohede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Ühlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659—950 m. 35 Kd. 0—13 J., Unterricht. StÄnd. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

LACTOPRIV
die milchfreie Säuglingsnahrung

bietet für Säuglinge und Kleinkinder, deren Überempfindlichkeit gegen Milch sich in Milchschorf und Ekzemen äußert, eine milchfreie Nahrung mit ausreichendem Eiweiß- und Kohlenhydratgehalt. Bei Milchschorf wird die kombinierte Therapie mit LACTOPRIV und KINDERBAD »TOPFER« empfohlen

Die neue Literatur
wird auf Wunsch gerne zugesandt

Benelux: Mevec NV, Postbus 1107, Den Haag,
Schweiz: Bio-Labor A. G., Zürich 37, Bruggerweg 16,
Österreich: Töpfer-Vertrieb u. wiss. Abt. Wien, Flurschützstr. 5/II/3

Robinow, M., F. Hamilton, R. Woodbury and P. Volpitto: Accuracy of clinical determination of blood pressure in children. Amer. J. Dis. Child. **58,** 102 (1939).

Rutenfranz, J.: Das Verhalten der Pulsfrequenz bei Arbeit unter Zeitdruck. Int. Z. angew. Physiol. **18,** 264 (1960).

— Th. Hellbrügge, K. Stehr, Ch. Hocke u. R. Hocke: Über den Einfluß des Filmerlebnisses auf das Pulsverhalten von Kindern. Z. Kinderheilk. **84,** 522 (1960).

— u. Th. Hettinger: Untersuchungen über die Abhängigkeit der körperlichen Leistungsfähigkeit von Lebensalter, Geschlecht und körperlicher Entwicklung. Z. Kinderheilk. **83,** 65 (1959).

Seham, M., and G. Egerer-Seham: Physiology of exercise in childhood. I. A study of normal children of school age. Amer. J. Dis. Child. **25,** 1 (1923).

Schellong, F., u. B. Lüderitz: Regulationsprüfung des Kreislaufs: Funktionelle Differentialdiagnose von Herz- und Gefäßstörungen. Darmstadt: Steinkopff 1954.

Schneider, E., and C. Crampton: The cardiovascular responses of preadolescent boys to muscular activity. Amer. J. Physiol. **114,** 473 (1936).

Vogt, D.: Über den gegenwärtigen Stand der Akzeleration in Bayern. Arch. Kinderheilk. **159,** 141 (1959).

Dr. Dr. J. Rutenfranz, Professor Dr. Th. Hellbrügge,
München 15, Pettenkoferstraße 8a,
Universitäts-Kinderpoliklinik

Die 60. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde 1961 findet unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Bamberger vom 11.—13. September 1961 in Heidelberg statt.

Hauptthemen:

Krampfkrankheiten des Kindesalters

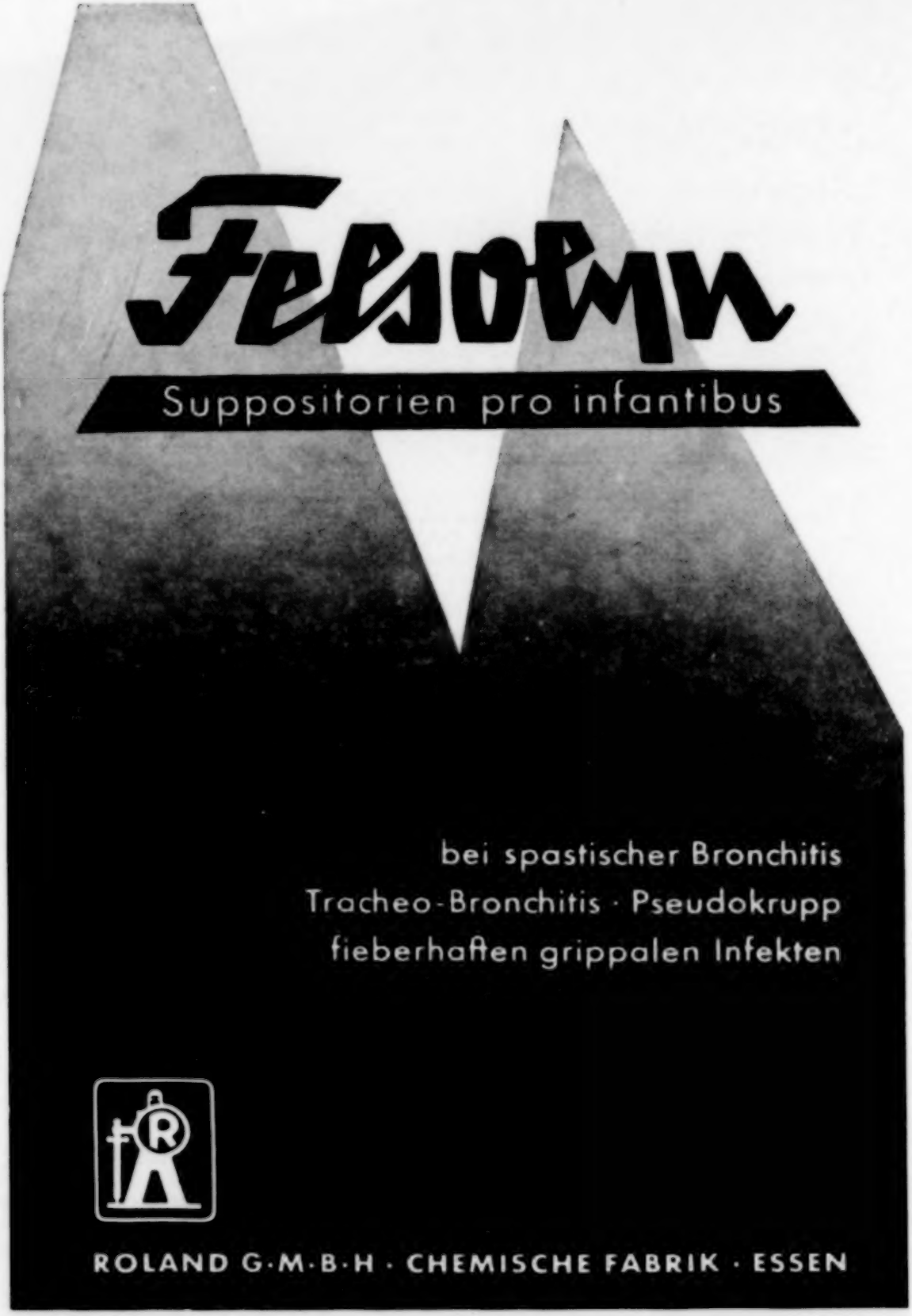
Angeborene Stoffwechselanomalien

Maligne Tumoren im Kindesalter (ohne Hämoblastosen)

Anfragen erbeten an Prof. Dr. Schreier, Univ.-Kinderklinik Heidelberg

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Ühlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659—950 m. 35 Kd. 0—13 J., Unterricht. Ständ. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Benelux: Mevec NV, Postbus 1107, Den Haag,
Schweiz: Bio-Labor A. G., Zürich 37, Bruggerweg 16,
Österreich: Töpfer-Vertrieb u. wiss. Abt. Wien, Flurschützstr. 5/II/3



Der Inlandsauflage dies Heftes liegt je ein Prospekt bei von den Firmen Dr. Mann, Berlin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, und Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany